Aus der Universitätsklinik und -poliklinik für
Allgemein-, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich von Gewichtsreduktion und Glucosestoffwechsel chirurgischer und konservativer Adipositastherapie bei Patienten mit Adipositas Grad III
- Ergebnisse der prospektiv randomisierten CHARMANT-STUDIE

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Wiesner (geb. Klaua)
aus Ilmenau

Gutachter:	1	PD Dr. med. B. Ablaßmaier
	2	Prof. Dr. med. S. Said
	3	Prof. Dr. med. F.C. Luft

Datum der Promotion: 12.12.2005

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 7

1.1 ADIPOSITAS UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DEN TYP 2 DIABETES 7

1.1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie der Adipositas 7

1.1.2 Adipositas-assoziierte Erkrankungen 9

1.1.3 Ursachen der Adipositas 11

1.2 DIE THERAPIE DER ADIPOSITAS GRAD III 13

1.2.1 Konservative Therapie der Adipositas 13

1.2.2 Operative Therapie der Adipositas 16

1.3 ZUSAMMENFASSUNG 19

2 ZIELSTELLUNG UND HYPOTHESE 20

2.1 ZIELSTELLUNG DER CHARMANT-STUDIE 20

2.2 HYPOTHESE UND ZIELKRITERIEN DER STUDIE 20

2.3 FRAGESTELLUNG DER VORGELEGTEN WISSENSCHAFTLICHEN ARBEIT 21

3 PATIENTEN/METHODEN 22

3.1 PATIENTEN / EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 22

3.1.1 Einschlusskriterien 22

3.1.2 Ausschlusskriterien 22

3.2 BESCHREIBUNG DER METHODEN 23

3.2.1 Therapiemethoden 23

3.2.2 Untersuchungsmethoden 31

3.2.3 Statistische Methoden 34

4 ERGEBNISSE 37

4.1 ANZAHL, ALTER UND GESCHLECHT DER PATIENTEN 37

4.2 BESCHREIBUNG DER STUDIENABBRUCHGRÜNDE 38

4.3 BESCHREIBUNG DER PATIENTEN ZU STUDIENBEGINN 38

4.4 VERÄNDERUNGEN DES BMI 43

4.5 VERÄNDERUNGEN DER WHR 44

4.6 VERÄNDERUNGEN DES NBZ UND DES HBA1C 45

4.7 VERÄNDERUNGEN DER GLUCOSE- UND INSULINFLÄCHE DES OGTT 48

4.8 VERÄNDERUNGEN DER NÜCHTERN-INSULINRESISTENZ UND DER GEMITTELTEN INSULINSENSITIVITÄT 50
4.9 VERÄNDERUNGEN DER CO-MORBIDITÄTEN 52
4.10 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE 53
4.11 VERÄNDERUNG DER BEGLEITMEDIKATION 56
4.12 ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE 59

5 DISKUSSION 60

5.1 METHODEN 60
5.1.1 Methoden zur Therapie der Patienten 60
5.1.2 Methoden zur Untersuchung der Patienten 61
5.1.3 Methoden zur statistischen Auswertung der Daten 61
5.2 AUSGANGSSITUATION DER PROBANDEN 62
5.3 GEWICHTSREDUKTION 62
5.4 VERÄNDERUNGEN DES GLUCOSESTOFFWECHSELS 64
5.5 VERÄNDERUNGEN DER CO-MORBIDITÄTEN 66
5.6 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE 66
5.7 BEGLEITMEDIKATION UND VERÄNDERUNG DER BEGLEITMEDIKATION 67

6 ZUSAMMENFASSUNG 68

7 LITERATUR 70

8 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 76

9 CURRICULUM VITAE 77

10 DANKSAGUNG 81

Abkürzungen

1) Tabelle: Abkürzungen

	Abkürzung	Beschreibung
A	ACE-Hemmer	Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer
	AT-I-Blocker	Angiotensin I-Rezeptorblocker
	ATP III	National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
	AUC_{Gluc}	area under the $curve_{Glucose}$
	AUC_{Ins}	area under the $curve_{Insulin}$
B	ß1, 3	Beta 1, 3
	BMI	Body-Mass-Index
C	c	Konzentration
	Ca-Antagonisten	Calcium-Antagonisten
	c_m	Konzentration zum Zeitpunkt 0 des oGTT
	c_{m+1}	Konzentration zum Zeitpunkt 1 Stunde des oGTT
	c_{m+2}	Konzentration zum Zeitpunkt 2 Stunden des oGTT
	CHARMANT-STUDIE	Charité Morbide Adipositas Integrative Therapie - Studie
D	d	Tag
	DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
	DHP-STUDIE	Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie
	DHP-Typ	Dihydropyridin-Typ
	dl	Deziliter
	Dos.↓	Dosisreduktion
G	g	Gramm
	ggf.	gegebenenfalls
	Gluc_0	Glucosekonzentration zum Zeitpunkt 0 des oGTT
	Gluc_2	Glucosekonzentration zum Zeitpunkt 2 Stunden des oGTT
	GNHS	German National Health Interview and Examination Survey

Fortsetzung Tabelle 1:

H	h	Stunde
	HbA1c	glycosyliertes Hämoglobin
	HDL	High Density Lipoprotein
	HOMA	homeostasis minimal assessment model
	HF	Herzfrequenz
	5-HT	5-Hydroxytryptamin
I	IGF	Impaired Glucose Fasting
	IGT	Impaired Glucose Tolerance
	Ins_0	Insulinkonzentration zum Zeitpunkt 0 des oGTT
	Ins_2	Insulinkonzentration zum Zeitpunkt 2 Stunden des oGTT
	IOTF	International Obesity Task Force
	i.v.	intravenös
K	kcal	Kilokalorien
	kg	Kilogramm
	KG	Körpergewicht
	KH	Körperhöhe
	KO	konservative Gruppe
L	l	Liter
	LDL	Low Density Lipoprotein
M	m	Meter
	mw	Mittelwert
	m^2	Quadratmeter
	M	männlich
	mg	Milligramm
	min	Minute
	µIE	Mikro Internationale Einheiten
	ml	Milliliter
	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
	mmol	Millimol
	Mo	Monate
	MONICA-PROJEKT	Monitoring of International Trends and Determinants in Cardiovascular Disease-Project

Fortsetzung Tabelle 1:

N	n	Anzahl der Patienten (Stichprobenumfang)
	NA	Noradrenalin
	NaCl	Natriumchlorid
	NBZ	Nüchternblutzucker
	ns	nicht signifikant
O	oGTT	oraler Glucosetoleranztest
	OP	operative Gruppe
P	p.o.	postoperativ
R	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
	RPE	Skala der selbstempfundenen Belastung
	RR_d	diastolischer Blutdruck
	RR_s	systolischer Blutdruck
S	s.c.	subkutan
	SiM	gemittelte Insulinsensitivität
	Si_0	Insulinkonzentration zum Zeitpunkt 0 des oGTT
	Si_2	Insulinkonzentration zum Zeitpunkt 2 Stunden des oGTT
	SNS	sympathisches Nervensystem
	SOS-STUDY	Swedish Obese Subject – Study
	Supp.	Suppositorium
T	t	Zeitpunkt
	tStart-t12	Zeitpunkte der Erhebungen der Parameter im Studienverlauf
	t_m	Zeitpunkt 0 des oGTT
	t_{m+1}	Zeitpunkt 1 Stunde des oGTT
	t_{m+2}	Zeitpunkt 2 Stunden des oGTT
	T_3	Trijodthyronin
	TG	Triglyceride
U	UCP1-3	uncoupling proteins 1-3
V	VERA-STUDIE	Verbundstudie Ernährung und Risikofaktorenanalytik
	VD	Verteilungsraum der Glucose
	VLCD	very low calorie diet
	VLDL	Very Low Density Lipoprotein

Fortsetzung Tabelle 1:

W	W	Weiblich
	WHO	Weltgesundheitsorganisation
	WHR	Waist-to-Hip-Ratio
	Wo	Woche

1 Einleitung

1.1 Adipositas und ihre Bedeutung für den Typ 2 Diabetes

1.1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie der Adipositas

Die Adipositas mit ihrer weltweit wachsenden Prävalenz stellt durch Potenzierung metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie deren Folgekrankheiten eine medizinische Herausforderung dar.

Der Begriff Adipositas beschreibt Menschen, die hinsichtlich ihrer Gewichts-Längen-Indizes schwerer sind als andere, wobei die entsprechende Klassifikation das Ziel verfolgt, Morbidität und Mortalität vorherzusagen. Es handelt sich bei der Adipositas um eine übermäßige Vermehrung des Fettgewebes, der Anteil der Körperfettmasse am Körpergewicht ist erhöht[1].

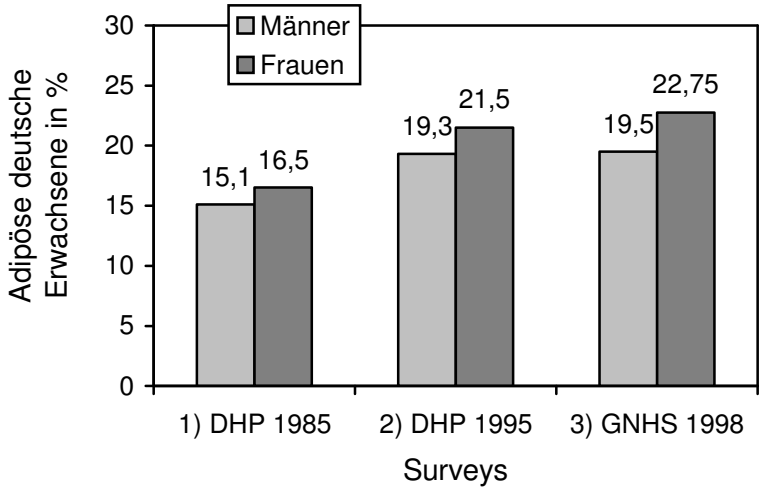
Man bezieht die Einteilung Übergewicht/Adipositas auf den Body Mass Index (BMI) als Quotient aus dem Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körperhöhe (m^2) (siehe Tabelle 2). Die Daten der FRAMINGHAM STUDY[2] und der NURSES' HEALTH STUDY[3] zeigen, dass die Morbidität ab einen BMI ≥ 25 kg/m^2 und die Mortalität ab einen BMI ≥ 27 kg/m^2 deutlich ansteigt. Entsprechend dieser Zusammenhänge empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrem Report INTERNATIONAL OBESITY TASK FORCE (IOTF) von 1997, dass Übergewicht ab einem BMI ≥ 25 kg/m^2 und Adipositas ab einem BMI ≥ 30 kg/m^2 zu definieren ist.

2) Tabelle: Einteilung Körpergewicht nach dem BMI (IOTF-Report der WHO 1997)

BMI (kg/m^2)	**Einteilung**
18,5 – 24,9	Normalgewicht
25,0 – 29,9	Übergewicht
30,0 – 34,9	Adipositas Grad I
35,0 – 39,9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung beruht auf dem Fettverteilungsmuster. Man unterscheidet die viszerale von der gynoiden Fettverteilung. Beurteilt wird die viszerale Fettverteilung mittels Taillenumfang (Männer > 102 cm; Frauen > 88 cm;

Definition Metabolisches Syndrom 2001 - National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)[4]. Bereits *Vague* erkannte 1947, dass die abdominelle Adipositas mit Erkrankungen des Metabolischen Syndroms assoziiert ist. In seiner klassischen Übersichtsarbeit diskutierte *Kissebath*[5] 1994 umfassend die Insulinresistenz als Ursache des Metabolischen Syndroms.
In Deutschland nahm die Häufigkeit der Adipositas in der letzten Dekade deutlich zu. 21% der bundesdeutschen Erwachsenen sind nunmehr adipös (BMI ≥ 30 kg/m^2)[6].



1. <u>Abbildung:</u> Prävalenz der Adipositas in Deutschland

1) DHP 1985: Daten der DEUTSCHEN HERZ-KREISLAUF-PRÄVENTIONSSTUDIE 1984-1986 (n = 4700; Alter 25-69 Jahre)[7];
2) DHP 1995: Nachuntersuchungszeitraum von Studie 1) 1990-1991[8];
3) GNHS 1998: Daten des GERMAN NATIONAL HEALTH INTERVIEW AND EXAMINATION SURVEY 1998 (n = 7124; Alter: 18-79 Jahre)[6]

(Anmerkung 1) und 2) nur Westdeutschland; 3) West- und Ostdeutschland)

Ähnliche Resultate lieferten das MONICA-PROJEKT (MONITORING OF INTERNATIONAL TRENDS AND DETERMINANTS IN CARDIOVASCULAR DISEASE; 1989-1990; n = 3893; Alter: 25-74; Männer BMI ≥ 30 kg/m^2 = 14,1%; Frauen BMI ≥ 30 kg/m^2 = 20,6%)[8] sowie die VERA-STUDIE (VERBUNDSTUDIE ERNÄHRUNG UND RISIKOFAKTORENANALYTIK; 1987-1988; n = 2006; Alter > 18). Bei den veröffentlichten Daten wurde nur vereinzelt hinsichtlich Häufigkeit der Adipositas Grad III differenziert. Beim VERA-Kollektiv fand man bei 0,4% der Untersuchten einen BMI ≥ 40 kg/m^2[10]. Aktuell dürften 1-1,4% der deutschen Erwachsenen schwerst adipös sein[6].

1.1.2 Adipositas-assoziierte Erkrankungen

Jüngste Untersuchungen bestätigen den unabhängigen Einfluss der Adipositas auf die kardiovaskuläre Mortalität[11] und Morbidität[12]. Die Ursachen beruhen auf Potenzierung von in Tabelle 3 aufgeführten Störungen/Erkrankungen.
Auch Erkrankungen der Lunge, des Bewegungsapparates und bösartige Neubildungen kommen gehäuft bei Adipösen vor.

3) Tabelle: Erkrankungen/Störungen bei Adipositas[3-5; 11,12]

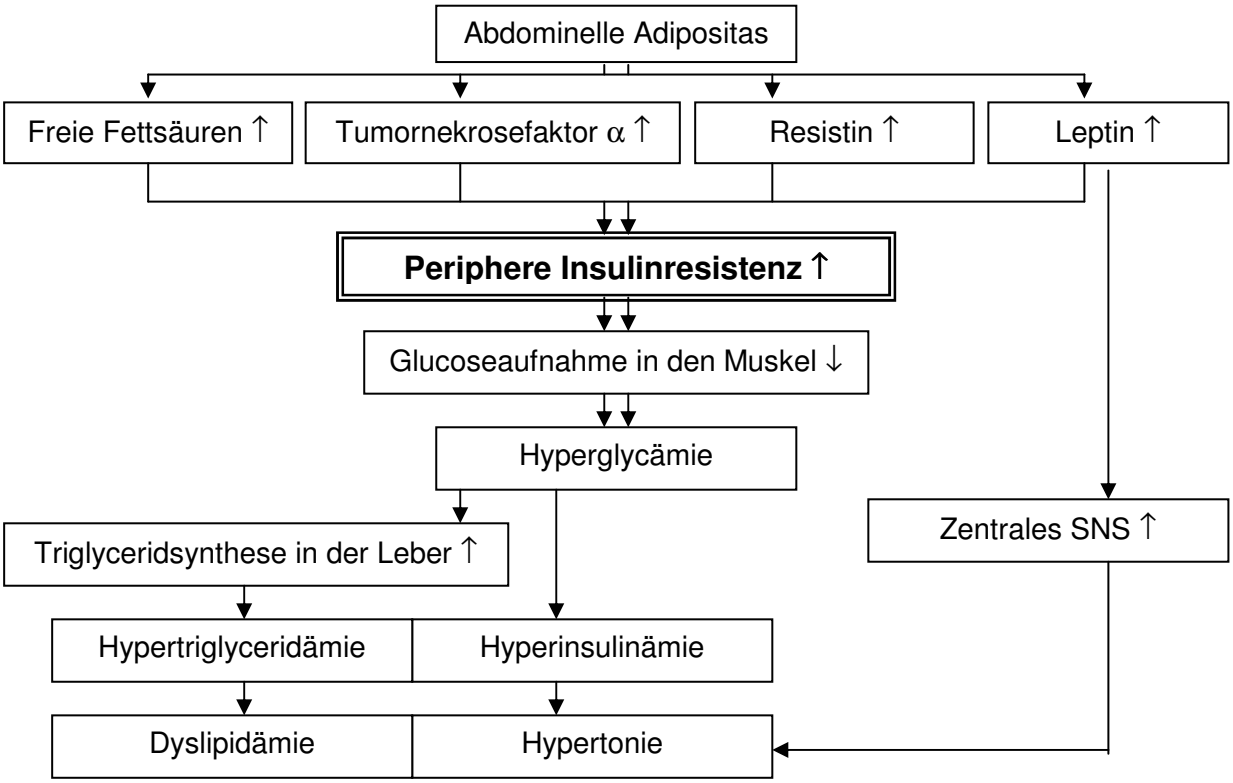
Stoffwechselstörungen	• Diabetes mellitus Typ 2 u./o. Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glucosetoleranz (IGT), gestörte Nüchternglucose (IGF) • Dyslipidämie: erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL), dichtes Low Density Lipoprotein (LDL), erhöhte Triglyceride (TG)
Störungen der Blutgerinnung	• Erniedrigte Plasmakonzentration antithrombotischer Faktoren • Erhöhte Plasmakonzentration von thrombotischen Faktoren • Thromboembolien
Hypertonie	• Erhöhtes Herz-Minutenvolumen (Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems, SNS) • Erhöhte Natrium- und Wasserretention (Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, RAAS)
Hormonstörungen	• Reverse T_3-Syndrom (Inaktivierung von freiem Trijodthyronin durch Proteinbindung in der Leber) • Hyper- (W) und Hypoandrogenämie (M); Fertilitätsstörungen
Hypoventilationssyndrom	• Restriktive Ventilationsstörung • Verminderung der Totalkapazität und des Residualvolumens • Verminderung der Thoraxexkursion
Schlaf-Apnoe-Syndrom	• Verlegung der Atemwege beim Schlafen • Schnarchen
Karzinome	• Endometriumkarzinom; Mammakarzinom • Prostatakarzinom
Degenerative Gelenkerkrankungen	• Lendenwirbelsäulen-Syndrom (LWS-Syndrom) • Coxarthrose • Gonarthrose

- Adipositas - Metabolisches Syndrom - Pathogenese Diabetes mellitus Typ 2

Die periphere Insulinresistenz, bedingt durch einen Defekt der Insulin-Signalkette auf Postrezeptorebene, stellt die zentrale Störung in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 dar. Durch eine vermehrte Serin/Threonin-Phosphorylierung der Insulin-Rezeptor-Substrat - Proteine wird die Insulin-Signalkaskade entkoppelt[13].

Epidemiologisch ist der Zusammenhang zwischen abdomineller Adipositas und peripherer Insulinresistenz gut dokumentiert[14]. Im Jahr 1998 lag die Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ 2 bei 4,2% (Statistisches Bundesamt). Eine merkliche Zunahme des Diabetes wurde in nur 5 Jahren durch den KORA-Survey, eine bevölkerungsbasierte Erhebung im Raum Augsburg an 1353 Personen, bestätigt. Hier lag die Häufigkeit der bekannten Diabetiker bei 9,0% der Männer und 7,9% der Frauen. Interessant ist die Tatsache, dass bei weiteren 9,7% der Männer und 6,9% der Frauen ein unbekannter Diabetes mellitus Typ 2 eruiert wurde[15].

Die genetische Disposition (betroffene Verwandte ersten Grades) beeinflusst das individuellen Erkrankungsrisikos unter entsprechenden Umweltbedingungen[14].



2. Abbildung: Schematische Darstellung der Pathogenese des Metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus Typ 2, modifiziert nach *Göke*[13]

SNS = Sympathisches Nervensystem; ↑ = erhöht; ↓ = vermindert

1.1.3 Ursachen der Adipositas

An der Pathogenese der Adipositas sind genetische Faktoren und Umweltfaktoren beteiligt, wobei eine klare Trennung nicht möglich ist. Z.B. wies die Gruppe um *Plagemann* im Tierexperiment nach, dass die intrauterine Ernährungssituation an der Ausprägung von genetisch determinierten orektischen und anoretischen Neuronen der Nachkommen beteiligt ist[16]. Somit wird die Präferenz für bestimmte Nahrungsmittel nicht nur durch das Angebot im Supermarkt oder die Werbeindustrie bestimmt.

Biologische und genetische Faktoren der Adipositas sind mittlerweile sehr gut untersucht, weniger bekannt sind dagegen die modulierenden Eigenschaften soziokultureller und psychischer Aspekte.

- Genetik als Ursache der Adipositas:

Aufgrund der Vermischung von Genetik und Umwelt differiert in Familienstudien der genetische Anteil der Adipositasgenese (30-60%)[17]. *Stunkard* untersuchte die Adipositasentwicklung bei Adoptivkindern in Abhängigkeit der Adipositasausprägung bei den biologischen bzw. Adoptiveltern im dänischen Adoptionsregister (n = 3580). Das Körpergewicht der Adoptierten korrelierte nur mit dem der biologischen Eltern[18].

Erste wegweisende Ergebnisse bei der Suche möglicher Kandidatengene stellen die Komplexität der Regulation der Energiebalance dar. *Flier* zeigte 2004 in seiner Übersichtsarbeit das Zusammenwirken verschiedener Organ- und Zellsysteme (wie z.B. lateraler/ventrolateraler Hypothalamus; Nuclei arcuati; Gastrointestinaltrakt mit Magen, Pankreas und Fettgewebe)[19]. Mutationen verschiedener Rezeptoren (zentraler Leptinrezeptor, Melanocortin-4 - Rezeptor; Beta-3 - adrenerger Rezeptor, Peroxisomen-Proliferations-Aktivator-Rezeptor Gamma, Insulin-Rezeptor usw.) werden ebenso diskutiert wie Mutationen der Botenstoffen dieser Organe (Glucokinase-regulierendes-Protein; Entkopplereiweiße (UCP 1-3); Adiponectin; Ghrelin; Cholecystokinin; Resistin usw.).

Eine Reihe mit Adipositas einhergehender sehr seltener Syndrome sind beschrieben worden (Prader-Willi-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom, Ahlström-Hallgren-Syndrom, Ahlström-Oslon-Syndrom, Cohen-Syndrom).

- <u>Umweltfaktoren als Ursache der Adipositas:</u>
    - Energiezufuhr (Quantität und Qualität)

Durch Untersuchungen mit doppelt markiertem Wasser wurde festgestellt, dass adipöse Menschen ihre Energiezufuhr um ca. 35%, „diätresistente“ Adipöse sogar um 47% unterschätzten[20], [21]. Adipöse bevorzugen energiedichte[22], fettreiche Nahrungsmittel. Aber auch die Geschmacksrichtung „süß“ wird preferiert[23].

    - Essverhalten und psychosoziale Aspekte

Die Regulation von Hunger und Sättigung stellt beispielhaft die Interaktion bio-psycho-soziokultureller Aspekte dar. Dabei nimmt der Mensch auf Qualität, Quantität, Art und Weise des Essvorganges bewusst und unbewusst Einfluss. Personenbezogene (Alter, Geschlecht, Persönlichkeitsstruktur) sowie gesellschaftssoziale Faktoren (soziale Schicht, Religion, ethnische Gruppe) spielen dabei eine Rolle.

Hinsichtlich der Persönlichkeitsstruktur adipöser Patienten konnten pathopsycholgische Merkmale als Ursache der Adipositas eindeutig widerlegt werden[24]. Abnorme Verhaltensmerkmale, welche durchaus bei Adipösen zu eruieren sind, müssen im Zusammenhang mit gesellschaftlicher Konditionierung und Diskriminierung kritisch betrachtet werden. *Goldblatt* stellte 1965 fest, dass Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status 6mal häufiger adipös waren als Frauen der Oberschicht[25]. Dies gilt auch für Deutschland. Laut MONICA-PROJEKT waren 1990 18% der Frauen mit Hauptschulabschluss versus 4% der Frauen mit Abitur/Hochschulabschluss adipös[9].

Die psychosozialen Nachteile werden von den Betroffenen oft gravierender empfunden als die Co-Morbiditäten.

    - Energieverbrauch

In neueren Untersuchungen wurde der Energieverbrauch als wichtiger Faktor der Adipositasentwicklung erkannt. Dabei spielt der genetisch determinierte Grundumsatz[26] ebenso eine entscheidende Rolle wie ein niedriger Arbeitsumsatz. Die starke Zunahme der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist zu einem bedeutenden Anteil auf die Reduktion der körperlichen Betätigung zurückzuführen[27], [28].

Aufgrund dieser Ursachenkomplexität ist ein multifaktorieller Therapieansatz notwendig. Insbesondere muss eine übermäßige Energiezufuhr als Ursache der Adipositas anders betrachtet und therapiert werden, als ein verminderter Energieverbrauch. Eine Veränderung der Ursachensituation kann im Verlauf auftreten.

1.2 Die Therapie der Adipositas Grad III

Die Therapie der Adipositas besteht aufgrund der vielfältigen Ursachen aus verschiedenen Säulen. Wie in Tabelle 4 aufgeführt, werden nichtmedikamentöse Maßnahmen mit medikamentöser oder operativer Therapie kombiniert.
Bei der Adipositas Grad III müssen, im zeitlichen Verlauf different, erhöhte Energiezufuhr und verminderter Energieverbrauch therapiert werden.

4) Tabelle: Therapie der Adipositas entsprechend den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG)

Therapiesäulen	**Bestandteile der einzelnen Therapiesäulen**
Nichtmedikamentöse Therapie	• diätetische Maßnahmen • verhaltenspsychologische Maßnahmen • bewegungstherapeutische Maßnahmen
Medikamentöse Therapie	• Orlistat • Sibutramin
Operative Therapie	• restriktive Adipositaschirurgie • malabsorptive Adipositaschirurgie • kosmetische Chirurgie

1.2.1 Konservative Therapie der Adipositas

- Diätetische Maßnahmen:

Der Einstieg in die Therapie mit einer extrem niedrig-kalorischen Diät (very low calorie diet: VLCD < 800 kcal/d) wird zunehmend kritisiert, erscheint aber hinsichtlich kurzfristiger Gewichtsreduktion sehr erfolgreich[29]. Eine deutliche Reduktion der Energiezufuhr durch zeitlich begrenzten Einsatz supplementierter Flüssignahrung wird von vielen Autoren empfohlen, bietet eine höhere Kontrolle und ist einer Mischkost hinsichtlich der Aufteilung der Makronährstoffe, der Stickstoffbilanz als auch hinsichtlich der Zufuhr notwendiger Mikronährstoffe deutlich überlegen[30]. Als Standard für eine langfristige Gewichtsreduktion hat sich die hypokalorische fettreduzierte Mischkost etabliert, welche auch in der Langzeitbetrachtung signifikant zur Gewichtsreduktion führt[31].

Ohne gleichzeitige Limitierung der Kohlenhydratmenge ist aber nur bei Personen mit hohem Fettkonsum eine Gewichtsreduktion > 5% des Ausgangsgewichtes zu erwarten[32].

Um die Anteile der Energieträger an der Gesamtenergiezufuhr entbrannte in den vergangenen drei Jahren eine heftige Diskussion zwischen Anhängern der Fettrestriktion und Anhängern der Kohlenhydratrestriktion. Auch die kohlenhydrat-reduzierten Diäten konnten erfolgreich Gewichtsreduktion nachweisen[33], wobei bisher Langzeitergebnisse fehlen.

Eine individualisierte Betrachtung und Auswahl des ernährungsmedizinischen Ansatzes nach phänomenologischen und genetischen Aspekten erscheint notwendig.

- Verhaltenspsychologische Maßnahmen:

Ausgehend von der Vorstellung, dass Adipöse ihrer Nahrungsaufnahme im Unterschied zu Normalgewichtigen weniger kontrollieren können, seelische Probleme für diesen Kontrollverlust mitverantwortlich sind, umfassen Behandlungsansätze auch die Lösung innerer Konflikte. Der Patient soll in die Lage versetzt werden, selbst zu bestimmen, was, wann und wie viel er isst.

Die Verhaltenstherapie ist eine etablierte Methode zur Gewichtsreduktion und besteht aus 5 Elementen[34].

- Kognitive Vorbereitung des Patienten: Erklärung der Lerngesetze, Absprache realistischer Ziele, Stärkung der Patientenmotivation zur Eigenaktivität usw.
- Analyse der Bedingungen sowie der kognitiven, affektiven, psychischen und motorischen Verhaltensmuster, die mit dem Essverhalten funktional zusammenhängen: Erfassen des äußeren Rahmens; Erfassen von gedanklichen Einstellungen, Gewohnheiten und Gefühlen, die mit dem Essen zu tun haben (z.B. Protokolle)
- Veränderung der dysfunktionalen Verhaltensweisen (z.B. durch Selbstkontrolltechniken)
- Verstärkung des neuen Verhaltens (z.B. durch Selbstverbalisation oder durch Angehörige)
- Rückfallprophylaxe (z.B. Thematisieren möglicher Rückfälle)

- Bewegungstherapeutische Maßnahmen:

Die Steigerung körperlicher Aktivität erhält nach Beendigung der Reduktionsphase eine zunehmende Bedeutung[35]. Sie dient auch der Anhebung des Grundumsatzes, welcher nach extrem hypokalorischen und einseitigen Diäten infolge eines hohen Muskelabbaus und/oder durch genetische Disposition reduziert sein kann[36].
Des Weiteren hat körperliche Betätigung auch ohne Gewichtsreduktion einen deutlich positiven Effekt auf metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren[37], [38].
Bei schwerst adipösen Patienten erweist sich ein Training an Land (Gymnastik, Walking oder Ergometertraining) aufgrund anatomischer, orthopädischer sowie materialtechnischer Probleme als schwierig.
Das Training im Wasser bietet verschiedene Vorteile. Der Auftrieb bewirkt eine Verminderung der Erdanziehung, wodurch das Körpergewicht im Wasser je nach Tiefe 10-40% des Körpergewichtes an Land beträgt. Auf Grund der physikalischen Eigenschaften des Wassers (1000fach höhere Dichte gegenüber Luft) sind sowohl Kraft als auch Ausdauer hervorragend trainierbar. Die 25fach höhere Thermoregulation des Körpers im Wasser bewirkt eine zusätzliche Steigerung des Stoffwechsels. Amerikanische Studien weisen eine deutliche Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max) nach Intervall-Training im Tiefwasser im Vergleich zum Training auf dem Laufband nach[39-41].
Die aufgeführten Aspekte prädestinieren Aqua-Gymnastik als Bewegungsmöglichkeit für adipöse Patienten.

Bei der schweren Adipositas wurde ein konservativer Therapieansatz bisher als nicht sinnvoll dargestellt. Durch die Entwicklung potenter Medikamente, die in die Adipositasgenese eingreifen, bieten sich nun neue Möglichkeiten zur Überprüfung eines konservativen Therapieansatzes bei Adipositas Grad III.

- Medikamentöse Therapie der Adipositas
    - Orlistat (Tertrahydrolipstatin)

Orlistat hemmt potent und dosisabhängig die Abspaltung der Fettsäuren vom Triacylglycerol durch die Magen- und Pankreaslipase sowie die pankreatische Carboxylester-Lipase[42]. Ca. 30% der konsumierten Triglyceride werden dadurch unverändert ausgeschieden.

Multizentrische Studien zeigten eine Gewichtsreduktion im Vergleich zum Placebo von durchschnittlich 4 kg[43], diese Gewichtsreduktion bedingte bereits eine signifikante Reduktion der Co-Morbiditäten[44-46].

Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Fettstühle, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen. Die Resorption von Vitamin E ist signifikant beeinträchtigt, nicht aber die von Vitamin A[47].

- Sibutramin(hydrochloridmonohydrat)

Sibutramin ist ein 5-Hydroxytryptamin (5-HT=Serotonin) - und Noradrenalin (NA) - Wiederaufnahmehemmer. Die gewichtsreduzierenden Effekte beruhen einerseits auf Verstärkung der zentralen NA - /5-HT - Funktion, vermittelt durch ß1-adrenerge und 5-$HT_{2A/2C}$ - Rezeptoren, andererseits durch Verstärkung der peripheren NA - Funktion mittels ß3-Rezeptoren[48], [49]. Dies führt zur Steigerung postprandialer Sättigungsgefühle und zum Anstieg der metabolischen Rate.

Der dosisabhängige durchschnittliche Gewichtsverlust nach 1 Jahr betrug 7,7 kg, wobei der größte Gewichtsverlust in den ersten 3 Monaten erfolgte[50], [51]. Dadurch verbesserte sich das metabolische und kardiovaskuläre Risikoprofil deutlich[52, 53]. Sibutramin erwies sich besonders potent in der Aufrechterhaltung der Gewichtsreduktion[54].

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Palpitationen, Schwindelgefühl, Nervosität, Störungen des Geschmackssinns, Kopfschmerzen, Anstieg der Pulsfrequenz. Ein mittlerer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks bis zu 4 mmHg sowie der Herzfrequenz um bis zu 6 Schläge pro Minute wurde statistisch signifikant bei normotensiven Patienten festgestellt[50-54].

Bei hypertensiven Adipösen ist abhängig von der Höhe des Ausgangsblutdruckes eine Reduktion sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes zu verzeichnen gewesen[55].

1.2.2 Operative Therapie der Adipositas

In der Vergangenheit wurden weit über 50 verschiedene Operationsverfahren entwickelt. Die in Tabelle 5 zusammengefassten Verfahren dienen der Einschränkung der Nahrungsaufnahme und/oder der Nahrungsresorption, wirken somit ausschließlich über die Energiezufuhr.

5) <u>Tabelle:</u> Operative Therapie der Adipositas

OP-Verfahren	**Methoden**
Restriktionen	• Magenrestriktion (vertikale, horizontale Gastroplastik; justierbares Magenband) • Ösophagusband • Kieferverdrahtung
Malabsorptionstechniken	• jejuno-ilealer Bypass • Ileogastrostomie
Kombination von Magenrestriktion und Malabsorptionstechniken	• Roux-en-Y-Bypass • gastrischer Bypass („loop") • biliopankreatischer Bypass

Anfang der 80er Jahre wurde der klassische jejuno-ileale Bypass zugunsten der restriktiven Verfahren mit weniger Nebenwirkungen verlassen. Bereits 1967 hatte *Mason* und *Ito*[56] die Magenbypass-Operation empfohlen (Separierung eines kleinen Funduspouches und Anastomosierung mit einer hochgezogenen Jejunumschlinge). Der Eingriff ist relativ aufwendig, der stabile Gewichtsverlust betrug je nach Autor zwischen 60-80% (bezogen auf das Exessgewicht > 30 kg/m^2). Es traten Hypovitaminosen und eine makrozytäre Anämie auf.

Als Modifikation wurde aus diesem Eingriff die Gastroplastik entwickelt. Bei einer 10% geringeren Gewichtsabnahme im Vergleich zum jejuno-ilealen Bypass traten Auslasserweiterungen oder Obstruktionen auf, die jährlich in bis zu 2% der Fälle zu Revisionen führten. 60% der Patienten verlieren mehr als 50% ihres vermehrten Körperfettes[57].

Als Kombination aus Restriktion und Malabsorbtion liegen zum Roux-en-Y-Bypass Langzeiterfahrungen vor. Bei diesem Verfahren wird an der kleinen Magenkurvatur ein Reservoir mit einem Stoma geschaffen. Das Jejunum wird durchtrennt und an dieses Stoma angeschlossen. Das proximale Jejunum wird End-zu-Seit an dieses Teilstück anastomosiert. 5 Jahren nach dem Eingriff wies die Mehrzahl der Patienten eine Gewichtsreduktion von ca. 30% nach. Seit einiger Zeit erfolgt diese Operation auch laparoskopisch, die Gewichtsreduktion entspricht dem offenen Verfahren[58].

Generell ist das Risiko für Früh- und Spätkomplikationen größer als bei der Gastroplastik. Es können peptische Geschwüre, ein Dumping-Syndrom und Mangelzustände auftreten.

Seit Mitte der 80er Jahre wird das verstellbare Magenband (gastric banding) verwendet. Ein silikonbeschichtetes Kunststoffband wird um einen etwa 15 ml fassenden Fundusanteil gelegt, der durch ein etwa 11 mm großes Stoma mit dem distalen Magen verbunden ist. Das Band ist durch ein Schlauchsystem mit einem subkutanen Port versehen, über welchen der Innendurchmesser des Magenbandes verringert werden kann. Diese Operation erfolgt laparoskopisch. In der Literatur liegen viele Publikationen zum gastric banding vor. Die frühen Publikationen der 90er Jahre stellten sowohl Therapieerfolg als auch Komplikationsrate als sehr überzeugend dar[(59), (60)]. Studien, welche nach 2000 veröffentlicht wurden, differieren teilweise stark sowohl hinsichtlich der Komplikationsrate als auch hinsichtlich des Therapieerfolges. Einige Autoren bestätigen die anfänglichen Beobachtungen in der Langzeitbetrachtung[(61)]. Andere Autoren finden neben wesentlich höheren postoperativen Komplikationsraten[(62), (63)], wie z.B. Ösophagusdilatation, Diskonnektion des Portsystems, Portinfektionen, Magenwanderosionen, auch deutlich geringere Gewichtsreduktionen bzw. eine erneute Gewichtszunahme[(64), (65)].

Hinsichtlich des metabolischen und kardiovaskulären Risikos nach operativen gewichtsreduzierenden Maßnahmen wurde eine deutliche Morbiditätsreduktion eruiert[(66)], die durch konservative Verfahren nicht erreicht werden konnte. Einzig in der SWEDISH OBESE SUBJECT - STUDY (SOS-STUDY) wurde nach einer anfänglichen deutlichen Reduktion der Hypertoniehäufigkeit 8 Jahre nach Beginn der Studie ein Reboundphänomen beobachtet[(65)].

1.3 Zusammenfassung

Die abdominelle Adipositas stellt durch ihre Assoziation mit metabolischen und kardiovaskulären Co-Morbiditäten eine medizinische Herausforderung dar und ist aus internistischer Sicht behandlungsbedürftig. Entscheidend bei allen Interventionen ist die Reduktion des viszeralen Fettgewebes.

Bei der Adipositas Grad III war in der Vergangenheit sowohl hinsichtlich der Gewichtsreduktion als auch hinsichtlich der Reduktion der Co-Morbiditäten ausschließlich der chirurgische Ansatz Erfolg versprechend.

Einige kürzlich publizierte Studien weisen für das gastric banding eine deutlich geringere Gewichtsreduktion in der Langzeitbetrachtung und differentes Verhalten metabolischer und kardiovaskulärer Surrogaten nach. Die Fokussierung der Therapie auf die Energiezufuhr bietet einen möglichen Erklärungsansatz für diese Beobachtungen der jüngsten Zeit. Hier besteht weiterer Untersuchungsbedarf.

Es gilt nachzuweisen, ob gerade bei Adipositas Grad III eine kombinierte konservative Therapie mit Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie und Bewegungstherapie erweitert durch medikamentöse Therapiemaßnahmen nicht deutlich erfolgreicher sein kann, als die nichtoperativen Therapieansätze der Vergangenheit.

Randomisierte Vergleiche strukturierter konservativer Therapie versus operativer Therapie bei Adipositas Grad III liegen bisher nicht vor.

2 Zielstellung und Hypothese

2.1 Zielstellung der CHARMANT-STUDIE

Ziel der prospektiven randomisierten Charité Morbide Adipositas Integrative Therapie - Studie (CHARMANT-Studie)* war, zu überprüfen, ob operative oder konservative Adipositastherapie den größeren Vorteil bietet hinsichtlich:

- des prozentualen Gewichtsverlustes,
- einer Verringerung der Co-Morbiditäten,
- der Nebenwirkungen, Komplikation und
- der Kosten

bei schwerst adipösen Patienten (BMI $\geq$ 40 kg/m^2).

Die operative Therapie umfasste die Implantation eines Magenbandes sowie Beratungen zur Veränderung des Lebensstils (jeweils bei 12 Visiten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr). Die konservative Therapie umfasste Ernährungsumstellung mit Reduktion der Gesamtenergiezufuhr um 600 kcal/d, 25% Fettkalorien; verhaltenspsychologische Therapie 10 Sitzungen innerhalb der ersten 10 Wochen nach Therapiestart; Bewegungstherapie 2 Trainingseinheiten à 45 min Aqua-Gymnastik/Wo und medikamentöse Therapie Sibutramin 10 mg/d.

*Ethikvotum: Datum: 28.09.1998 AZ: EK-Vorg.: 906

2.2 Hypothese und Zielkriterien der Studie

Die Hypothese der Studie lautete, dass die operative Therapie mittels gastric banding im Vergleich zur konservativen Therapie einen wesentlich höheren Gewichtsverlust in den ersten 12 Monaten bewirkt.

Weiterhin wurde untersucht: adipositas-assoziierte Morbidität und Gesamtmorbidität, körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, Komplikationen und Nebenwirkungen sowie Kosten.

- HAUPTZIELKRITERIUM:
  - Gewichtsverlust: Körpergewicht (KG); BMI

- NEBENZIELKRITERIEN:
    - Reduktion der Co-Morbiditäten:
        - Anthropometrische Parameter
        - Systolischer/diastolischer Blutdruck (RR_s/RR_d) und Herzfrequenz (HF)
        - Glucosestoffwechsel
        - Lipidstoffwechsel
        - Weitere Laborparameter
        - Organparameter (Ultraschalldiagnostik)
    - Reduktion der Co-Medikation
    - Körperliche Leistungsfähigkeit
    - Lebensqualität
    - Nebenwirkungen/Komplikationen/unerwünschte Ereignisse
    - Kosten

2.3 Fragestellung der vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit

Im Rahmen der hier vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit wurden Gewichtsreduktion und Veränderungen des Glucosestoffwechsels vor, im Verlauf sowie 12 Monate nach operativer und konservativer Adipositastherapie prospektiv randomisiert bei Patienten mit Adipositas Grad III (BMI $\geq$ 40 kg/m^2) verglichen.

3 Patienten/Methoden

3.1 Patienten / Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.1 Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- BMI ≥ 40 kg/m^2
- Erfolglose Versuche der Gewichtsreduktion

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frau im gebärfähigem Alter, die keine medizinisch akzeptable Form der Verhütung aufweist (orale Kontrazeptiva, Hysterektomie, Sterilisation)
- Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Meinung des Prüfarztes eine Teilnahme an einer klinischen Prüfung ausschließen
- Bedarf an unerlaubter Begleitmedikation:
  - Antidepressiva und/oder andere Psychopharmaka;
  - Monoamin-Oxidase Inhibitoren in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn;
  - Dextromethorphan;
  - Dauermedikation mit magenschleimhautschädigenden Arzneimitteln (Salizylate und Corticoide)
  - Medikamente, die Einfluss auf das Körpergewicht haben, wie z.B. Diuretika, Schilddrüsenhormone sind nur erlaubt, wenn eine stabile Therapie in den letzten 3 Monaten bestand und eine Veränderung bis zur Beendigung der Studie nicht vorgesehen ist.
- Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 30 Tage vor Beginn dieser Studie
- Geschäftsunfähigkeit oder sonstige Umstände, die es dem Patienten nicht ermöglichen, Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Prüfung vollständig zu verstehen (AMG § 40 Abs. 2 Satz 1 NR. 1)
- Bekannter Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus

- Funktionsstörungen der Niere (Serum Kreatinin > 2 mg/dl)
- Behandelter und unbehandelter arterieller Bluthochdruck mit diastolischen Werten ≥ 110 mmHg und/oder systolischen Werten ≥ 180 mmHg
- Klinisch signifikante Tachyarrhythmie
- Sick-Sinus-Syndrom
- Bekannte ventrikuläre Extrasystolien (Typ Lown II-V)
- Koronare Herzkrankheit
- Signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Epilepsie, Schizophrenie
- Bekannte Bulimia nervosa
- Pulmonale Hypertonie
- Entzündungen
- Tumore
- Postoperative Phasen
- Verlustkoagulopathien
- Leberparenchymschäden (mit Erhöhung der Leberwerte ≥ 2,5fach des oberen Normwertes)
- Akute und chronische Infektionen

Die Patienten wurden über die Rationale, Nutzen, Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt und nach Prüfung der Ein-/Ausschlusskriterien durch das Institut für Biometrie der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin randomisiert.

3.2 Beschreibung der Methoden

3.2.1 Therapiemethoden

3.2.1.1 gastric banding

- Patientenvorbereitung:
  - Darmvorbereitung: Am Tag vor der Operation 20 Tropfen Laxoberal oder 2 Supp. Pyrilax (10 mg)
  - Antibiotikaprophylaxe: 2 g Spizef i.v. vor Operationsbeginn ggf. 2 Stunden nach Operationsbeginn wiederholen

- Thromboseprophylaxe: niedermolekulares Heparin am Abend vor dem Operationstag, Fragmin P forte 1 Ampulle s.c. tgl., Kompressionsstrümpfe bzw. -wickel

- <u>OP-Kurzbeschreibung:</u>
  - Anlage des Pneumoperitoneums
  - Einführen von vier 10 mm und zwei 5 mm Trokarhülsen in den Oberbauch
  - Nach ventral Halten des linken Leberlappens (ggf. nach Durchtrennung des Ligamentum triangulare hepatis) mit dem Endoretrakt I
  - Transösophageales Einführen des Kalibrierungsschlauches vom Anästhesisten und Auffüllen mit 25 ml NaCl 0,9%, Zurückziehen bis zur Cardia, Markierung der größten Zirkumferenz des durch die Magenwand gut sicht- und tastbaren intragastral liegenden Messballons an der kleinen Kurvatur, Entfernen des Kalibrierungsschlauches
  - Dissektion an der kleinen Kurvatur über ca. 3 cm (Gefäße werden geclipt)
  - Stumpfe Präparation der dorsalen Magenfunduswand und Vorführen des Roticulator Endo-Grasp
  - Das gefüllte und getestete Magenband wird in die Bauchhöhle eingeführt, mit dem Roticulator gefasst und durch Rückzug des Roticulators um den subcardialen Magenabschnitt angelegt
  - Einführen, Platzierung und Füllung des Kalibrierungsschlauches mit 15 qcm Wasser, Verschluss des Magenbandes mit dem Spezialspanngerät
  - 2 seromuskuläre Nähte groß- bzw. kleinkurvaturseitig verhindern die Dislokation des Bandes
  - Ausleiten des Kalibrierungsschlauches nach extrakorporal, Anschluss der Portkammer an den Schlauch und Fixation der Portkammer suprafaszial in der Trokarinzision im linken Oberbauch
  - Desufflieren des Abdomens und Verschluss der Trokarinzisionen
  - Anästhesie: Intubationsnarkose
  - Lagerung: Wärmematte
  - Rückenlage, beide Arme ausgelagert, der Operateur kann bequem zwischen den Beinen des Patienten stehen, Oberschenkel leicht angewinkelt (ca.15°), Knie leicht abgeknickt (10°), nach Anlage des Pneumoperitoneums, Kippen des Tisches in Antitrendelenburg'sche Position von ca. 20°

- Platzierung Op-Team: Der Operateur steht zwischen den Beinen, der Kameramann an der rechten, der zweite Assistent an der linken Seite, der Operationsmonitor im Anästhesiebereich an der linken Schulter des Patienten.

- Postoperative Betreuung:
  - Entlassung am 4. postoperativen Tag, vorher Röntgenkontrastdarstellung mit Gastrografin (am 2. p.o. Tag)
  - In den ersten 2 Tagen kann eine gewisse Dysphagie bestehen, darum sollten die Patienten vorwiegend flüssige Kost zu sich nehmen
  - Es erfolgte keine spezielle medikamentöse Therapie

3.2.1.2 Konservative Therapie

- Ernährungsumstellung:

Zu Beginn der Studie wurde bei jedem Patient ein Ernährungsstatus erhoben. Dieser beinhaltete: historische Ernährungsanamnese (Diäten in der Vorgeschichte), 7-Tage-Ernährungsprotokoll, food-frequency-Fragebogen.

Zur besseren Einschätzung des Ernährungszustandes und individualisierteren Ausrichtung der detaillierten Empfehlungen für die konservativ behandelten Patienten wurde des Weiteren die tetrapolare Bio-Impedanz-Analyse herangezogen.

Für die ersten 10 Wochen der Therapie erfolgte eine strenge Planvorgabe, welche sich hinsichtlich der empfohlenen Energiemenge an der Ausgangssituation orientierte. Der Patient sollte 600 bis maximal 1000 kcal weniger Energie zuführen, aber nicht unter 1200 kcal/d.

Hinsichtlich der Anteile der verschiedenen Energieträger wurde auf eine Fettrestriktion fokussiert mit 25% Anteil der Fettkalorien an der Gesamtenergiemenge. Der Patient sollte mindestens 0,8 g Protein pro kg Körpergewicht pro Tag aufnehmen.

Die restliche Energiezufuhr sollte über den Konsum möglichst komplexer Kohlenhydrate erfolgen. Hinsichtlich der Vermeidung hochglycämischer Nahrungsmittel erfolgten allgemeine Hinweise.

Im Anschluss erfolgte die Umstellungsphase für 6 Monate. In diesem Zeitraum erhielt der Patient gezielte Information zu verschiedenen Schwerpunkten:

- Ernährungspsychologie - Wie kann ich mein Ernährungsverhalten beeinflussen?
- Fette 1 - Qualität und Quantität der Fettaufnahme
- Fette 2 - Wie erkenne ich fettreiche Speisen, wie kann ich die Fettzufuhr verringern?
- Kohlenhydrate 1 - Qualität und Quantität der Kohlenhydrate
- Kohlenhydrate 2 - Muss ich auf die Kohlenhydrate achten, um Gewicht zu reduzieren?
- Eiweiß - Qualität und Quantität der Eiweiße, wie viel brauche ich?
- Mikronährstoffe und Wasser - ihre Bedeutung für die Gewichtsreduktion
- Einkaufen
- Bewegung - Niedrig-kalorische Kost ohne Bewegung verboten!?
- Training von Alltagssituationen
- Kochen

In der letzten Phase erfolgte die langsame „Entwöhnung“ des Patienten von der „ernährungsmedizinischen Überwachung“.

Ein Ernährungsstatus wurde bei allen Patienten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erneut erhoben.

- <u>Verhaltenstherapie:</u>
  - Therapierelevante Problembereiche
    - Passive Therapieerwartungen
    - Überzogene Veränderungsziele und überwertige Normen
    - Geringe Frustrationstoleranz
    - Schwierigkeiten, die Befriedigung von Bedürfnissen aufzuschieben
    - Langjähriges Misserfolgs- und Vermeidungslernen
    - Sozialer Rückzug und Reduzierung der Freizeitaktivitäten (Verstärkerdeprivation)
    - Selbstwertprobleme und abwertendes Körpererleben
    - Eingeschränktes Repertoire der Problembewältigung
    - Störbarkeit des Essverhaltens und der Sättigungsregulation

- Übergeordnete Therapieziele
  - Stärkung der Motivation zur Verhaltensänderung
  - Förderung von Alternativen zum Essverhalten
  - Verbesserung des Selbstkonzepts
  - Verbesserung der sozialen Kompetenz
  - Verbesserung der Selbstwirksamkeitserwartung
  - Förderung internaler Kontrollüberzeugungen
  - Nutzung vorhandener Ressourcen
  - Transfer der Verhaltensänderung in den Alltag
  - Aufrechterhaltung therapeutischer Veränderungen über die Zeit
  - Förderung der Fähigkeit zur Bewältigung von Rückfällen
- Verhaltenstherapeutische Interventionen
  - Motivationsphase: Förderung der Teilnahme- und Veränderungsmotivation; Erklärung eines Modells zur Regulation der Nahrungsaufnahme und des Essverhaltens; Vorteile der Gewichtsreduktion; Entwicklung von Bewältigungsstrategien bei Enttäuschungen; Absprache realistischer Ziele
  - Selbstregulations- und Selbstkontrolltraining: Selbstbeobachtung und -protokollierung der Nahrungsaufnahme und ihrer Bedingungen; Selbstkontrolle des Essvorgangs; Aufbau alternativer, problemlösungsorientierter Verhaltensweisen in Konfliktsituationen
  - Diskriminationstraining: Erarbeitung geeigneter Techniken der Stimuluskontrolle über diskriminative Stimuli, die bisher eine erhöhte Nahrungsaufnahme auslösten; Unterscheidung interner Signale des Hungers und der Sättigung sowie deren Bewertung hinsichtlich ihrer verhaltenssteuernden Bedeutung
  - Genusstraining: Erarbeitung differenzierter Aspekte der Genussfähigkeit, Wahrnehmungsübungen, Dekonditionierung gewichtsphobischer Kognitionen und aversiver emotionaler Reaktionen
  - Training sozialer Kompetenzen: Aufbau von Kontakt- und Durchsetzungsverhalten; Umgang mit Kritik; Selbstbehauptung in sozialen Konfliktsituationen

    - Kognitive Techniken: Aufdeckung, Konfrontation, Umstrukturierung, Entscheidungsförderung zur Veränderung problemtypischer und störungsstabilisierender Einstellungen und Meinungen
    - Selbstverstärkungstraining: Aufbau und Förderung von verstärkenden Verhaltensweisen und Aktivitäten, die mit dem bisherigen Verhalten inkompatibel sind
    - Körperorientierte Interventionen: Übungen zur Körpererfahrung und -ausdruck, zur Wahrnehmung und zum Ausdruck von Emotionen sowie zur Erfahrung sozialer Nähe und Distanz
    - Umgang mit Rückfällen: Identifizierung risikobehafteter Situationen; Problemlösestrategien der Reiz- und Reaktionskontrolle; Bearbeitung von Versagens- und Schuldgefühlen; evtl. Einbeziehung der engen Sozialpartner
  - Therapeutisches Setting
    - Die Therapiegruppe wurde als geschlossenen Gruppe etabliert, da einzelne Therapieelemente aufeinander aufbauen, und sich so eine Gruppenkohäsion entwickeln konnte mit Rückwirkung auf den therapeutischen Prozess
    - Das Programm bestand aus 10 Sitzungen, einmal pro Woche
    - Die Teilnehmer erhielten gelegentlich Aufgaben, die in ihrem alltäglichen Umfeld bearbeitet werden sollten und in der folgenden Sitzung besprochen wurden
    - Die 4 Gruppen bestanden aus mindestens 6 und maximal 12 Teilnehmern
  - Es erfolgte der Einsatz verschiedenster Test-Instrumente (Fragebögen), Zweipunkterhebung am Anfang und Ende der Therapie mittels Pocket-PC PSION (Eingabe der Antworten der Fragebögen durch die Patienten)

- <u>Bewegungstherapie</u>

Die Bewegungstherapie erfolgte 2mal pro Woche für 45 min. Die individuelle Trainingsherzfrequenz wurde mittels ausbelastenden Ergometrie und der Messung der Blutlaktatwerte (Bestimmung mittels Teststreifen) bei den Voruntersuchungen bestimmt. Angestrebt wurde ein Laktat um 3 mmol/l. Für das Training im tiefen Wasser wurden 10-15 Schläge von der errechneten Zielherzfrequenz abgezogen.

Vor, während, nach der Bewegungstherapie erfolgten die Messung von systolischem, diastolischem Blutdruck sowie Herzfrequenz und Laktatmessungen.

- Trainingsplaninhalte für adipöse Patienten im Tiefwasser (Tiefe ≥ 1,30 m):
  - Trainingshäufigkeit: 2mal pro Woche à 45 min (zwischen den Trainingseinheiten mindestens einen Tag Pause)
  - Trainingsintensität: 1. Quartal: 50%-60% der maximalen HF; 2. Quartal: 50%-70% der maximalen HF; 3. Quartal: 50%-80% der maximalen HF; 4. Quartal: 50%-85% der maximalen HF
  - Trainingsdauer: 45 min davon 15 - 30 min mit aeroben Aktivität
  - Trainingsaktivität: Jede Aktivität, die große Muskelgruppen und Stabilisatoren einsetzt, die kontinuierlich aufrechterhalten werden kann und die aerob angelegt ist
  - Trainingsmethoden: Kontinuierliche und extensive Dauermethode, extensive Intervallmethode, Zirkeltraining
- Aufbau des Trainings im Tiefwasser:
  - Bekannt machen mit dem Gerät 2 min
  - Auftriebsaufwärmung 3-5 min
  - Herzkreislauf-Aufwärmung (in der Fortbewegung) 2-3 min
  - Stabilisierung 3-5 min
  - Haupttrainingsphase 15-30 min

    Aerobes Training: auf der Stelle oder in der Fortbewegung, Intervalltraining, vertikale/horizontale Arbeit, Gerätevariationen; Muskelkräftigung: Stärkere Belastung über das Gerät, stärkere Belastung über die Wiederholungszahl; Stretching: Aktives Bewegen, um „warm“ zu bleiben
  - Warm down 2 min
- Gestaltung des Trainings über das Jahr:
  - Die ersten Trainingswochen dienten dazu, die Eigenschaften des Wassers, die Übungen und deren Bewegungsabläufe kennen zu lernen sowie diese zu stabilisieren.
  - Der Trainingsumfang wurde vor der Trainingsintensität gesteigert.
  - Aller 4-6 Wochen wurden die Trainingsinhalte und deren Reihenfolge variiert, um so neue Belastungsreize zu setzen.

- Durch Einsatz von Geräten, die den Flächenwiderstand erhöhen, erfolgte ab dem 2. Quartal eine Belastungssteigerung.
- Diese Progression wurde durch alle Trainingsabschnitte fortgesetzt und durch Messung von Laktat, Herzfrequenz überwacht.
- Die Patienten lernten, ihre Belastung über die RPE-Skala (Skala der selbstempfundenen Belastung) selber einzuschätzen.
- Ausgehend von der Schaffung einer Grundlagenausdauer erfolgte das Training der allgemeinen Ausdauer und der Kraftausdauer.
- Eine bewusst gesteuerte Belastung konnte so über einen längeren Zeitraum in einer Belastungsstärke zwischen 80%-85% der maximalen HF bei aerober Aktivität absolviert werden.

o Ziel des Trainings im Wasser aus trainingswissenschaftlicher Sicht:
- Stärkung des Herz-Kreislaufsystems, Kräftigung der Hauptmuskelgruppen und Stabilisatoren, Verbesserung der Koordination, Schulung des Gleichgewichtssinns und der Konzentration, Erhöhung der Beweglichkeit in den Gelenken

o Ziel des Trainings im Wasser aus sportmedizinischer Sicht:
- Stimulation des oxidativen und nicht-oxidativen Energiestoffwechsels im Muskel, Aktivierung der Fettverbrennung, Anstieg von HDL-Cholesterin, Senkung des LDL- und VLDL-Cholesterins, Vermehrung der Muskelzellenmitochondrien

- <u>Medikamentöse Therapie</u>

Der Patient erhielt für 12 Monate Sibutramin (Reductil®). Das Medikament wurde in Form einer Kapsel (10 mg Sibutramin) oral verabreicht. Die Einnahme erfolgte täglich nach dem Frühstück mit etwas Flüssigkeit.

- <u>Internistische Begleittherapie</u>

Bei Erkrankungen, die nicht unter die Ausschlusskriterien fielen, erfolgte eine entsprechende Therapie. Es wurde angestrebt, die ursprüngliche medikamentöse Therapie des Metabolischen Syndroms über den Verlauf des Studienzeitraums zu belassen. Dies konnte nicht in jedem Fall erreicht werden, z.B. erforderte eine starke Reduktion des Blutdruckes unter Gewichtsabnahme eine Dosisreduktion antihypertensiver Medikation.

3.2.2 Untersuchungsmethoden

3.2.2.1 Methoden zur Erfassung des Hauptzielkriteriums Gewichtsreduktion

- Körpergewicht (KG):

Das Körpergewicht wurde durch Wiegen der Probanden auf derselben medizinisch geeichten, TÜV-geprüften Waage zur selben Tageszeit in Unterwäsche ermittelt.

Einheit: kg

- Körperhöhe (KH):

Die Körperhöhe wurde mit einem Lasermessgerät einmalig im Rahmen der Voruntersuchungen ohne Schuhe ermittelt.

Einheit: m

- Body-Mass-Index (BMI):

Der BMI berechnete sich als Quotient aus Körpergewicht in kg und dem Quadrat der Körperhöhe in m^2.

Einheit: kg/m^2

3.2.2.2 Methoden zur Erfassung des Nebenzielkriteriums Co-Morbiditätenreduktion (Veränderungen im Glucosestoffwechsel)

- Oraler Glucosetoleranztest (oGTT):

(Bestimmung von Nüchtern-Blutzucker und Nüchtern-Insulin, sowie postprandialem Blutzucker und postprandialem Insulin 60 und 120 min nach Zufuhr von 75 g Glucose per os):

Vorbereitung der Probanden: 3 Tage vor dem Test sollte keine Änderung der üblichen Ernährungsgewohnheiten erfolgen. Die übliche körperliche Betätigung sollte fortgesetzt, Bettlägerigkeit oder übermäßige körperliche Aktivität ausgeschlossen werden. Bei weiblichen Patienten sollte mindestens ein 3tägiger Abstand zur Menstruation vorliegen.

Durchführung: Nach venöser Blutentnahme (nüchtern; 10 bis max. 16 Stunden Nahrungskarrenz) zur Bestimmung der Nüchternglucose (aus Na-Fluorid-Blut) und des Nüchterninsulins (aus Serum, gewonnen nach Zentrifugation von Gerinnungsaktivator und Trenngel enthaltendem Blut) erfolgte die Verabreichung von 75 g Glucose in ca. 200 ml ungesüßter Flüssigkeit (Wasser, Tee).

Nach 60 und 120 min wurden weitere venöse Blutentnahmen zur Bestimmung von Glucose und Insulin im ring-zertifizierten Labor der Charité vorgenommen.
Die Glucose wurde enzymatisch mit einem Test der Firma Roche gemessen.
Das Insulin wurde mit der Radioimmunoassay-Methode der Firma Adaltis Italia S.p.A. (Bologna, Italien) bestimmt.

Einheit Glukose: mg/dl; Einheit Insulin: µIE/ml

- Glycosyliertes Hämoglobin (Hb1Ac):

Die Bestimmung des HbA1c erfolgte nach venöser Blutabnahme (nüchtern; 10 bis max. 16 Stunden Nahrungskarrenz; aus K2-EDTA-Blut) im ring-zertifizierten Labor der Charité mittels Ion Capture Assay.

Einheit: %

- Homeostasis minimal assessment model (HOMA)[67]:

Die Berechnung des HOMA erfolgte aus den Nüchtern-Blutzucker und dem Nüchtern-Insulin des oGTT nach folgender Formel:

$$HOMA = \frac{Ins_0 \bullet (Gluc_0 \bullet 0{,}0555)}{22{,}5}$$

Glucose in mmol/l; Insulin in µIE/ml; Ins_0 = Nüchtern-Insulin; Gluc_0 = Nüchtern-Glucose

Einheit: wird ohne Einheit angegeben

HOMA ≥ 3,7; cut off-Wert für eine pathologisch erhöhte Insulinresistenz

- Area under the curve$_{Glucose}$ (AUC_{Gluc}) / area under the curve$_{Insulin}$ (AUC_{Ins}):

Die AUC_{Gluc} entspricht der Fläche unter der Kurve des Nüchtern-Blutzucker und des postprandialem Blutzucker zum Zeitpunkt 1 bzw. 2 h des oGTT und wurde nach folgender Formel berechnet:

$$AUC_{Gluc} = 0{,}5[(t_{m+1} - t_m) \times (c_{tm} + c_{tm+1}) + (t_{m+2} - t_{m+1}) \times (c_{tm+2} + c_{tm+1})]$$

Glucose in mg/dl; c = Konzentration; t = Zeit in h (0, 1, 2 h)

t_m = 0 h

t_{m+1} = 1 h

t_{m+2} = 2 h

c_m = Glucosekonzentration im Blut zum Zeitpunkt 0

c_{m+1} = Glucosekonzentration im Blut nach 1 h

c_{m+2} = Glucosekonzentration im Blut nach 2 h

Einheit: mg/dl x h

Die AUC_{Ins} entspricht der Fläche unter der Kurve des Nüchtern-Insulin und des postprandialem Insulin zum Zeitpunkt 1 bzw. 2 h des oGTT und wurde nach folgender Formel berechnet:

$$AUC_{Ins} = 0{,}5\left[(t_{m+1} - t_m)\times(c_{tm} + c_{tm+1}) + (t_{m+2} - t_{m+1})\times(c_{tm+2} + c_{tm+1})\right]$$

Insulin in µIE/ml; c = Konzentration; t = Zeit in h (0, 1, 2 h)

t_m *= 0 h*

t_{m+1} *= 1 h*

t_{m+2} *= 2 h*

c_m *= Insulinkonzentration im Blut zum Zeitpunkt 0*

c_{m+1} *= Insulinkonzentration im Blut nach 1 h*

c_{m+2} *= Insulinkonzentration im Blut nach 2 h*

Einheit: µIE/ml x h

- <u>Gemittelte Insulinsensitivität (SiM) nach Avignon[68]:</u>

Die SiM wurde berechnet aus Nüchtern-Blutzucker und Nüchtern-Insulin sowie dem postprandialem Blutzucker und dem postprandialen Insulin nach 2 Stunden des oGTT. In die Formel geht des Weiteren das Körpergewicht ein, da der geschätzte Glucoseverteilungsraum (VD) mit 150 ml pro kg Körpergewicht angenommen wird:

$$SiM = \frac{[(0{,}137 \bullet Si__0) + Si__2]}{2}$$

$$Si__0 = \frac{10^8}{Ins__0 \bullet Gluc__0 \bullet VD}$$

$$Si__2 = \frac{10^8}{Ins__2 \bullet Gluc__2 \bullet VD}$$

Glucose in mg/dl; Insulin in µIE/ml; KG in kg

Ins_0 = Nüchtern-Insulin

Ins_2 = Insulinkonzentration nach 2 Stunden

Gluc_0 = Nüchtern-Glucose

Gluc_2 = Glucosekonzentration nach 2 Stunden

Si_0 = basale Insulinsensitivität

Si_2 = postprandiale Insulinsensitivität

VD = geschätzter Glucoseverteilungsraum = 150 ml x KG

Einheit: $10^8 mg^{-1} \mu IE^{-1} ml$

Diabetes mellitus Typ 2:	0,3 ≥ SiM ≥ 0,8
gestörte Glucosetoleranz:	0,8 ≥ SiM ≥ 2,0
normale Insulinsensitivität:	SiM ≥ 2,0

- Beschreibung der Patienten hinsichtlich der Diagnose Metabolisches Syndrom[69]

Bei drei Kriterien von den in Tabelle 6 aufgeführten Parametern wurde die Diagnose Metabolisches Syndrom gestellt.

6) Tabelle: Definition des Metabolischen Syndroms entsprechenden Kriterien des National Cholesterol Education Program ATP III von 2001[69]

Parameter	**Grenzwerte/Beurteilung**
Abdominelle Adipositas Taillenumfang (TU) *Waist to Hip Ratio (WHR)*	 > 88 cm (Frauen); > 102 cm (Männer) *> 0,85 (Frauen); > 1,0 (Männer)* *Bemerkung: WHR ergänzt durch die Autorin, da TU bei Adipositas Grad III zur Beurteilung des abdominellen Fettverteilungsmusters nicht verwertbar ist.*
Blutdruck (RR)	> 130/85 mmHg
Nüchternblutzucker	> 110 mg/dl (8 h Nahrungskarenz)
High Density Lipoprotein	< 50 mg/dl (Frauen); < 40 mg/dl (Männer)
Triglyceride	> 150 mg/dl

- Beschreibung der Patienten hinsichtlich weiterer Erkrankungen

Zur Feststellung einer Leberparenchymverfettung, Steatosis hepatis, Cholecystolithiasis, Nephrolithiasis, Spleno- bzw. Hepatomegalie wurde eine Sonographieuntersuchung des Abdomens durchgeführt.

Zur Feststellung einer restriktiven oder obstruktiven Lungenfunktionseinschränkung wurde eine kleine Lungenfunktionsdiagnostik (Spirometrie) durchgeführt.

3.2.3 Statistische Methoden

3.2.3.1 Stichprobenberechnung - Fallzahlabschätzung

Zur Schätzung der Fallzahl wurde die prozentuale Reduktion des Exessgewichtes ≥ 30 kg/m^2 verwendet.

gastric banding: 53% ± 13% (entspricht ca. 25% Reduktion des KG)

Konservative Therapie: 30% ± 10% (entspricht ca. 10% Reduktion des KG)

In die Berechnung (siehe Tabelle 7) ging neben der Therapiedifferenz von 23% eine geschätzte Drop-out-Rate von 20% sowie ein Sicherheitspuffer von weiteren 20%, aufgrund der schwierig zu definierenden Differenz der Nebenkriterien, ein.

Da es sich bei der Studie um unabhängige Gruppen und einen angenommenen quantitativen Zweiseiten-Test handelte, wurde statistisch ein Fehler erster Art = 0,05 und ein Fehler zweiter Art = 0,2 angenommen:

$$n \geq 2(z_\alpha + z_\beta)^2 \left(\frac{\sigma^2}{\delta^2} \right)$$

mit $z_{\alpha,\beta}$*: Abszissenwert der Normalverteilung für die Irrtumswahrscheinlichkeiten* α *bzw.* β *(bei* α *ist auf Ein- bzw. Zweiseitigkeit des Tests zu achten;* β *bezieht sich immer auf den einseitigen Test)*

σ*: gemeinsame Varianz beider Stichproben, abschätzbar*

Für $\alpha_{zweiseitig}$ = 0,05 und β = 0,2

vereinfacht sich die Formel zu

$$n \geq 16 \left(\frac{\sigma^2}{\delta^2} \right) + 1$$

7) <u>Tabelle:</u> Berechnung des Stichprobenumfanges

Messwert 1 (m1)	53		
Messwert 2 (m2)	30		
maximale Varianz (sd)	26	sd^2	676
Fehler erster Art (α1)	0,05	z(α1)	1,96
Fehler zweiter Art (β2)	0,2	z(β2)	0,84
Differenz Therapie (diff)	23	diff^2	529
2*(zα+zβ)^2	15,68		
sd^2/diff^2	1,2778828		
Stichprobe pro Gruppe (n)	20,0372023	Sicherheitsbereich 40%	
Gruppengröße (n+40%)	**28,0520832**		

Somit erfolgte die Festlegung der Gesamtstichprobe mit 60 Patienten.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS in der Version 11.0 (SPSS GmbH Software, München). Univariate Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen erfolgten für normalverteilte quantitative Merkmale mittels t-Test für unabhängige Stichproben, für qualitative Merkmale wurde der χ^2-Test angewendet.

Veränderungen über den Zeitverlauf sowie deren Abhängigkeit von der Therapieart wurden mittels eines allgemeinen linearen Modells getestet. Diese Form der Varianzanalyse mit Messwertwiederholung berücksichtigt die multiplen Vergleiche und ergibt valide Teststatistiken für Gruppeneffekte, Zeiteffekte und die Wechselwirkung von Therapieschema und Zeit. Dabei beschreibt mw = Mittelwerte, sd = Standardabweichung, p-Wert = Maß für die Wahrscheinlichkeit einer statistisch signifikanten Differenz der Mittelwerte der Stichproben (Tabellen des Ergebnisteils).

4 Ergebnisse

4.1 Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten

316 schwerst adipöse Patienten, die sich in der Medizinischen Poliklinik/der Chirurgischen Poliklinik der Charité Campus Mitte vorstellten, wurden zwischen August 1998 und August 2002 über die Rationale, Nutzen und Risiken der CHARMANT-STUDIE aufgeklärt.

20% (n=64) der aufgeklärten Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme der Studie ein und wurden in eine operative Gruppe (Tabelle 8) und eine konservative Gruppe (Tabelle 9) randomisiert.

8) Tabelle: Beschreibung der Patienten der operativen Gruppe (OP)

	Anzahl	**Weiblich**	**Männlich**
Randomisierte Patienten	30	23 (77%)	7 (23%)
Patienten, welche die Studie regulär abschließen	10 (33%)	7 (70%)	3 (30%)
Alter der auswertbaren Patienten	42,00±2,71		

9) Tabelle: Beschreibung der Patienten der konservativen Gruppe (KO)

	Anzahl	**Weiblich**	**Männlich**
Randomisierte Patienten	34	30 (88%)	4 (12%)
Patienten, welche die Studie regulär abschließen	20 (59%)	18 (90%)	2 (10%)
Alter der auswertbaren Patienten	41,90±12,26		

4.2 Beschreibung der Studienabbruchgründe

- Operative Gruppe:
  - Patienten, die nach der Randomisierung nicht mehr erschienen sind: 7
  - Patienten, die keine OP-Bewilligung von der Krankenkasse erhielten: 7
  - Patienten, bei denen in der Random-Untersuchung eine Erkrankung/Situation festgestellt wurde, die einen Studienausschluss bedingte: 3 (Nierenzell-Ca.; Hypothyreose; Gewichtsabnahme vor OP unter Einschluss-BMI)

  Anmerkung: Aus Kosten-/Zeitgründen erfolgten die Untersuchungen der Random-Visite an verschiedenen Tagen einer Woche. Nach den Basisuntersuchungen wurde die Randomisierung durchgeführt. Bei o. g. Patienten wurden die Erkrankungen nach der Randomisierung vor Therapiebeginn festgestellt.
  - Patienten, die operiert wurden und nicht ordnungsgemäß erschienen: 3
- Konservative Gruppe:
  - Patienten, die nach der Randomisierung nicht mehr erschienen sind: 7
  - Patienten, bei denen Erkrankung/Situation festgestellt wurde, die einen Studienausschluss bedingte: 1 (Depression unter Sibutramin)
  - Patienten, die nicht ordnungsgemäß zu den Visiten erschienen: 6

Alle Studienabbrecher wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

4.3 Beschreibung der Patienten zu Studienbeginn

Wie in Tabelle 10 dargestellt, waren die Patienten beider Gruppen im Mittel gleich alt. Das signifikant höhere Ausgangsgewicht der Patienten der operativen Gruppe ist auf eine signifikant höhere Körpergröße zu beziehen.

Hinsichtlich des BMI und der WHR existierten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der BMI streute stärker bei den konservativ behandelten Patienten im Vergleich zu den operativ behandelten Patienten.

Die Parameter des Glucosestoffwechsels zeigten im Mittel ebenfalls keine statistisch signifikanten Differenzen. NBZ und HbA1c lagen bei den Patienten der operativen Gruppe niedriger als bei den Patienten der konservativen Gruppe, auch hier mit größerer Standardabweichung in der konservativen Gruppe.

Die Mittelwerte für AUC_{Gluc}, AUC_{Ins} und HOMA waren im Trend höher bzw. für SiM niedriger bei den chirurgisch behandelten Patienten. Bis auf die HOMA waren auch hier die Standardabweichungen der Mittelwerte der konservativen Gruppe größer.
Die Parameter des Fettstoffwechsels wiesen bis auf ein signifikant niedrigeres HDL der operativen Gruppe keine statistisch signifikanten Differenzen auf. Im Trend waren die TG bei den operativ behandelten Patienten höher als bei den konservativ behandelten Patienten.
Die Patienten der operativen Gruppe zeichneten sich durch einen tendenziell höheren systolischen und diastolischen Blutdruck sowie eine höhere HF aus. Hierbei war die Standardabweichung der Parameter der operativen Gruppe größer.

10) <u>Tabelle:</u> Patienten zu Studienbeginn *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**P-Wert**
Alter (Jahre)	41,9 ± 12,3	42,0 ± 2,7	ns
Gewicht KG (kg)	126,9 ± 23,0	154,5 ± 11,2	0,01
Körperhöhe KH (m)	1,66 ± 4,83	1,72 ± 7,53	0,009
Body-Mass-Index BMI (kg/m^2)	46,0 ± 6,5	51,6 ± 2,7	ns
Waist-to-Hip-Ratio WHR	0,87 ± 0,08	0,89 ± 0,04	ns
Nüchtern-Blutzucker NBZ (mg/dl)	130 ± 82,1	110 ± 8,5	ns
Glycosyliertes Hämoglobin HbA1c (%)	6,36 ± 1,59	5,93 ± 0,13	ns
Area under the curve glucose AUC_{Gluc} (mg/dl * h)	413 ± 135	463 ± 61	ns
Area under the curve insulin AUC_{Ins} (µIE/ml * h)	274 ± 156	326 ± 74	ns
Nüchtern-Insulinresistenz HOMA	5,9 ± 4,7	11,8 ± 4,6	ns
Gemittelte Insulinsensitivität SiM ($10^8 mg^{-1} \mu IE^{-1} ml$)	1,12 ± 1,35	1,08 ± 0,44	ns
LDL-Cholesterin LDL (mg/dl)	131 ± 37	133 ± 32	ns
HDL-Cholesterin HDL (mg/dl)	55 ± 12	40 ± 10	0,002
Triglyceride TG (mg/dl)	184 ± 140	201 ± 85	ns
24-h-Mittelwert syst. Blutdruck RR_s (mmHg)	132 ± 10	138 ± 27	ns
24-h-Mittelwert diast. Blutdruck RR_d (mmHg)	79 ± 9	84 ± 19	ns
24-h-Mittelwert Herzfrequenz HF (min^{-1})	86 ± 6	90 ± 10	ns

In Tabelle 11 sind die Begleiterkrankungen zusammengefasst. Bei den chirurgisch behandelten Patienten bestand im Trend häufiger ein Metabolisches Syndrom, ein Diabetes mellitus Typ 2, eine gestörte Glucosetoleranz, eine Hyperinsulinämie sowie eine Dyslipidämie, seltener eine Hypertonie (beurteilt nach dem 24-h-Blutdruckmonitoring mit 25% der RR-Werte über dem Normbereich). Eine Hyperuricämie stellte sich in beiden Gruppen ähnlich häufig dar.
Insgesamt wurden bei der Mehrzahl der Patienten beider Gruppen eine Leberparenchymverfettung bis zur Steatosis hepatis und Gelenkbeschwerden/Arthrosen festgestellt. 20% der Patienten der konservativen Gruppe wiesen eine Nephrolithiasis auf.

11) <u>Tabelle:</u> Erkrankungen der Patienten zu Therapiebeginn (Visite1) *(χ^2-Test)*

	KO Gruppe n=20	**OP Gruppe n=10**	**P-Wert**
Metabolisches Syndrom	9 (45%)	6 (60%)	ns
Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m^2)	20 (100%)	10 (100%)	ns
Diabetes mellitus Typ 2 (D. m. T2)	3 (15%)	3 (30%)	ns
Gestörte Glucosetoleranz (IGT)	1 (5%)	1 (10%)	ns
Gestörte Nüchternglucose (IGF)	2 (10%)	0 (0%)	ns
Hyperinsulinämie (kein D. m. T2; IGT; IGF)	9 (45%)	6 (60%)	ns
Dyslipidämie	9 (45%)	8 (80%)	ns
Hyperlipidämie	2 (10%)	1 (10%)	ns
Hypercholesterinämie	3 (15%)	0 (0%)	ns
Hypertriglyceridämie	0 (0%)	0 (0%)	ns
Hyperuricämie	7 (35%)	3 (30%)	ns
Hypertonie	12 (60%)	5 (50%)	ns
Leberparenchymverfettung	7 (35%)	1 (10%)	ns
Steatosis hepatis	11 (55%)	6 (60%)	ns
Hepatomegalie	0 (0%)	1 (10%)	ns
Splenomegalie	2 (10%)	0 (0%)	ns
Cholecystolithiasis	1 (5%)	2 (20%)	ns
Nephrolithiasis	4 (20%)	0 (0%)	ns
Obstruktive Atemwegserkrankung	5 (25%)	1 (10%)	ns
Gelenkbeschwerden	16 (80%)	8 (80%)	ns
Degenerative Gelenkveränderungen	8 (40%)	6 (60%)	ns

4 Patienten der konservativen Gruppe und 3 Patienten der operativen Gruppe (siehe Tabelle 12) hatten (außer Kontrazeptiva) keine chronische Begleitmedikation zu Beginn der Therapie.
In beiden Gruppen nahmen etwa gleich viele Patienten Antihypertensiva, Antidiabetika, Lipidsenker, Allopurinol, COX-2-Inhibitoren und Kontrazeptiva. Urologica nahmen nur die Patienten der konservativen Gruppe ein.

12) <u>Tabelle:</u> Begleitmedikation der Patienten zu Beginn der Therapie (Visite1)

	KO Gruppe n=20	**OP Gruppe n=10**
Antihypertensiva	11 Pat. (55%)	5 Pat. (50%)
ACE-Hemmer	3	2
AT-I-Rezeptorblocker	4	0
Beta-Blocker	2	2
Ca-Antagonisten vom Dihydropyridintyp	2	1
Ca-Antagonisten vom Verapamiltyp	3	3
Diuretika	3	3
Alpha-Blocker	1	1
Antidiabetika	2 Pat. (10%)	1 Pat. (10%)
Metformin	2	1
Acarbose	1	1
Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid Glimepirid	 1 1	 0 1
Insulin	0	0
Lipidsenker	3 Pat. (15%)	2 Pat. (20%)
Cholestyramin	0	1
Fibrate	1	0
Statine	2	1
Allopurinol	3 (15%)	1 (10%)

Fortsetzung Tabelle 12:

Analgetika/Antirheumatika		
COX-2 Inhibitoren	2 (10%)	1 (10%)
Schilddrüsenhormone	2	1
Kontrazeptiva/Hormonpräparate	10 (50%)	5 (50%)
Antacida		
Protonenpumpenblocker	0	0
Urologica	3	0

4.4 Veränderungen des BMI

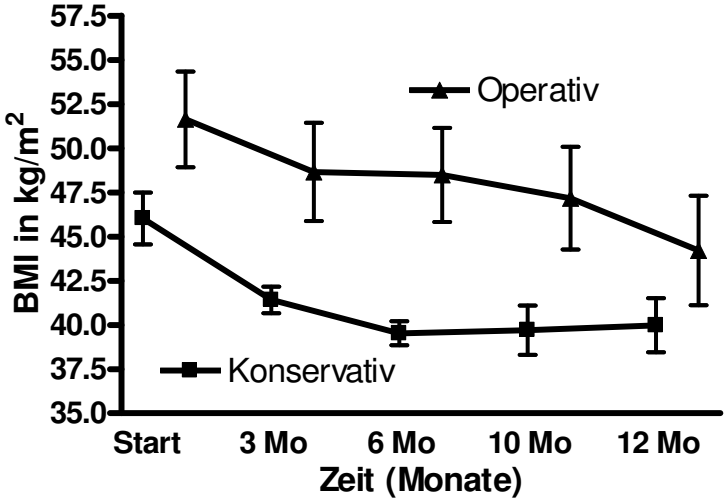
Die Patienten der operativen Gruppe waren zu Beginn der Therapie statistisch nicht signifikant schwerer als die Patienten der konservativen Gruppe.
In beiden Gruppen haben die Patienten im Verlauf der Therapie über 12 Monaten signifikant Gewicht verloren (Zeiteffekt, siehe Tabelle 13). Dabei nahmen die Patienten der konservativen Gruppe mit Dip nur bis zum 6. Monat im Mittel 13%, die Patienten der operativen Gruppe im Mittel 14,8% ihres Ausgangsgewichtes ab.

13) Tabelle: Veränderungen des BMI *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen in kg/m²					
BMI_Start	**46,03 ± 6,54**	**51,64 ± 2,71**	0,01	0,01	0,05
BMI_3	41,42 ± 3,26	48,67 ± 2,79			
BMI_6	39,54 ± 2,97	48,49 ± 2,66			
BMI_10	39,71 ± 6,25	47,18 ± 2,91			
BMI_12	**39,98 ± 6,82**	**44,22 ± 3,09**			
Relative Veränderungen in %					
BMI_3	7,47 ± 3,13	5,96 ± 0,89	ns	0,01	0,05
BMI_6	11,57 ± 4,83	8,25 ± 1,18			
BMI_10	13,58 ± 7,08	10,89 ± 1,97			
BMI_12	**13,01 ± 8,82**	**14,76 ± 2,74**			

Visitenzeitpunkte: Start, 3, 6, 10, 12 Monate

Die Dynamik der Gewichtsreduktion (Abbildung 3) der konservativen Gruppe folgte einer negativ exponentiellen Kurve, die der operativen Gruppe eher einem linearen Verlauf, was sich in einer signifikanten Wechselwirkung ausdrückt. Durch den unterschiedlichen Zeitverlauf der Gewichtsreduktion unterschieden sich die Mittelwerte des BMI nach 3 und 6 Monate signifikant, was sich im Gruppeneffekt widerspiegelt.
89% der Gewichtsreduktion der Patienten der konservativen Gruppe fand in den ersten 4 Monaten der Therapie statt.



3. <u>Abbildung</u>: Veränderungen des BMI; Mittelwerte und Standardfehler

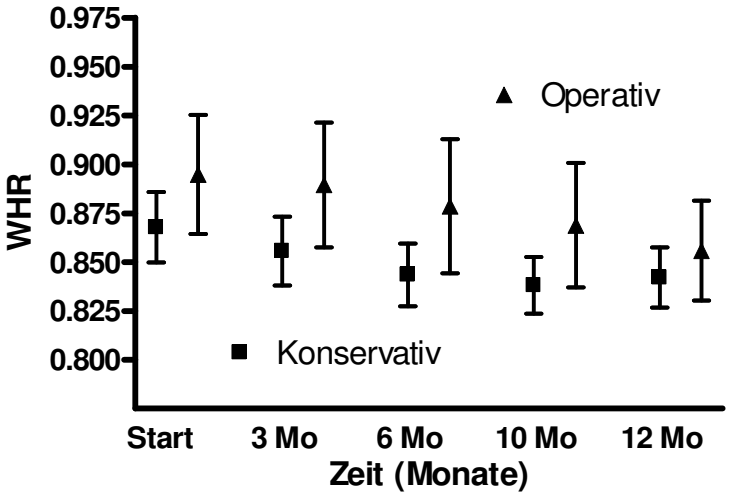
4.5 Veränderungen der WHR

Die Patienten der operativen Gruppe wiesen zu Therapiebeginn eine minimal höhere WHR auf. In beiden Gruppen erfolgte im Therapieverlauf von 12 Monaten eine ähnliche signifikante Reduktion der WHR (siehe Tabelle 14 und Abbildung 4).

14) <u>Tabelle:</u> Veränderungen der WHR *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen					
WHR_Start	**0,87 ± 0,08**	**0,89 ± 0,04**	ns	0.05	ns
WHR_3	0,86 ± 0,08	0,89 ± 0,03			
WHR_6	0,84 ± 0,07	0,88 ± 0,03			
WHR_10	0,84 ± 0,06	0,87 ± 0,03			
WHR_12	**0,84 ± 0,07**	**0,86 ± 0,03**			

Visitenzeitpunkte: Start, 3, 6, 10, 12 Monate



4. <u>Abbildung:</u> Veränderungen der WHR; Mittelwerte und Standardfehler

4.6 Veränderungen des NBZ und des HbA1c

Die Patienten der konservativen Gruppe hatten zu Studienbeginn einen nicht signifikant höheren NBZ als die Patienten der operativen Gruppe.

Wie in Tabelle 15 zu ersehen, erfolgte in beiden Gruppen unter Therapie eine statistisch nicht signifikante Reduktion des NBZ um 8,6% in der konservativen versus 9,5% in der operativen Gruppe.

15) <u>Tabelle:</u> Veränderungen des NBZ *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

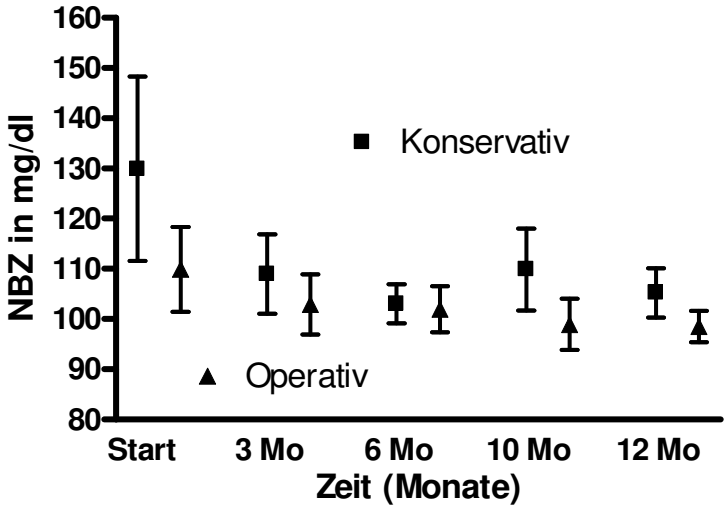
	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen in mg/dl					
Gluc_Start	**129,90 ± 82,14**	**109,90 ± 8,46**	ns	ns	ns
Gluc_3	108,95 ± 34,55	102,88 ± 5,99			
Gluc_6	103,04 ± 16,95	101,98 ± 4,59			
Gluc_10	109,87 ± 34,78	98,92 ± 5,10			
Gluc_12	**105,21 ± 21,40**	**98,50 ± 3,14**			

Fortsetzung Tabelle 15:

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Relative Veränderungen in %					
Gluc_3	8,46 ± 19,30	4,27 ± 5,63	ns	ns	ns
Gluc_6	10,02 ± 22,32	2,60 ± 5,08			
Gluc_10	6,86 ± 23,82	6,47 ± 5,41			
Gluc_12	**8,56 ± 22,29**	**9,49 ± 4,59**			

Visitenzeitpunkte: Start, 3, 6, 10, 12 Monate

Bei den Patienten der konservativen Gruppe erfolgte, wie in Abbildung 5 ersichtlich, eine deutliche Reduktion des NBZ 3 Monate (um 8,5%) bzw. 6 Monate (um 10,0%) nach Therapiebeginn. Im zweiten Halbjahr der Behandlung erfolgte keine weitere Reduktion. Bei den Patienten der operativen Gruppe verminderte sich der NBZ kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum.



5. Abbildung: Veränderungen des NBZ; Mittelwerte und Standardfehler

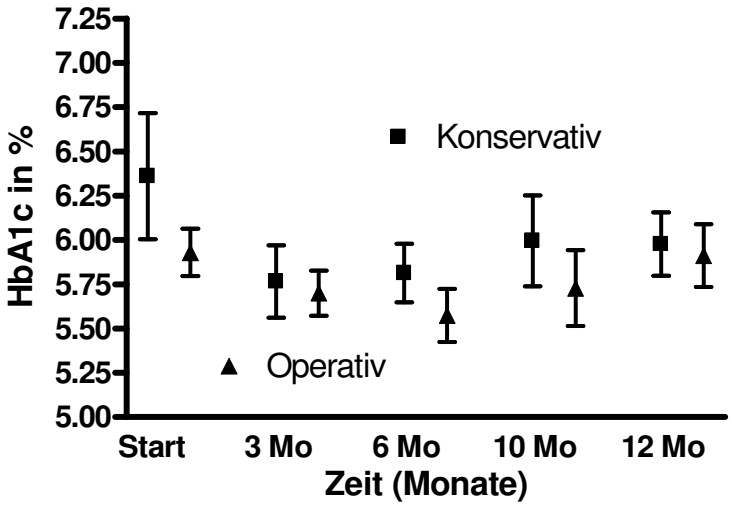
Tabelle 16 stellt die Veränderungen des HbA1c dar. Die Patienten der konservativen Gruppe hatten zu Studienbeginn ein nicht signifikant höheres HbA1c als die Patienten der operativen Gruppe.

In beiden Gruppen erfolgte unter Therapie eine Reduktion des HbA1c, die in der konservativen Gruppe nach 3 Monaten (im Mittel 8,0%) und in der operativen Gruppen nach 6 Monaten (im Mittel 5,0%) am größten war, siehe Abbildung 6. Nach diesen Zeitpunkten stieg das HbA1c in beiden Gruppen wieder an.

16) <u>Tabelle:</u> Veränderungen des HbA1c (%)*(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen in %					
HbA1c_Start	**6,36 ± 1,59**	**5,93 ± 0,13**	ns	ns 0,08	ns
HbA1c_3	5,77 ± 0,89	5,70 ± 0,13			
HbA1c_6	5,81 ± 0,72	5,57 ± 0,15			
HbA1c_10	5,99 ± 1,06	5,73 ± 0,21			
HbA1c_12	**5,98 ± 0,74**	**5,91 ± 0,18**			
Relative Veränderungen in %					
HbA1c_3	8,02 ± 11,46	3,76 ± 1,49	ns	ns	ns
HbA1c_6	6,32 ± 16,41	5,03 ± 1,59			
HbA1c_10	2,64 ± 18,80	2,84 ± 2,71			
HbA1c_12	**2,65 ± 16,42**	**0,83 ± 2,71**			

Visitenzeitpunkte: Start, 3, 6, 10, 12 Monate



6. <u>Abbildung</u>: Veränderungen des HbA1c; Mittelwerte und Standardfehler

4.7 Veränderungen der Glucose- und Insulinfläche des oGTT

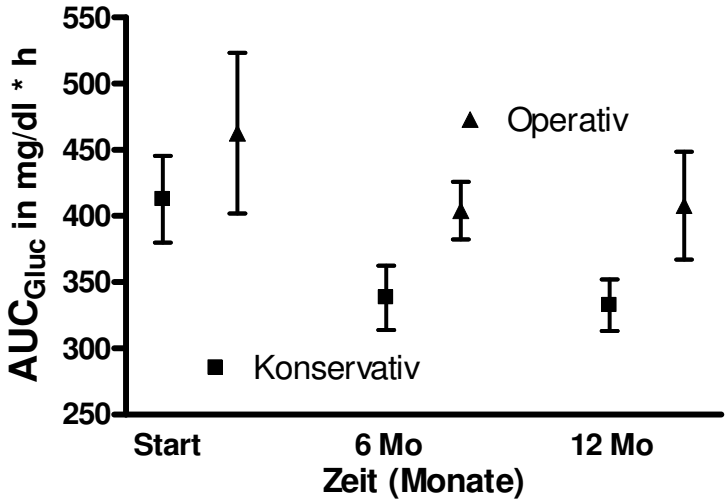
Die Patienten der operativen Gruppe wiesen zu Therapiebeginn im Mittel eine nicht signifikant größere AUC_{Gluc} auf als die der konservativen Gruppe (Tabelle 17). Im Verlauf der Therapie erfolgte für beide Gruppen eine signifikante Reduktion um 11,8% in der konservativen und um 11,1% in der operativen Gruppe (Abbildung 7).

Die zu Beginn der Studie nicht signifikant differenten Mittelwerte für AUC_{Gluc} beider Gruppen unterschieden sich durch die etwas deutlichere Verkleinerung der Glucosefläche der konservativen Gruppe nach 6 Monaten signifikant (Gruppeneffekt).

17) Tabelle: Veränderungen der AUC_{Gluc} des oGTT *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	OP Gruppen n=10 mw ± sd	Gruppen-effekt	Zeiteffekt	Wechsel-wirkung
Absolute Veränderungen in mg/dl x h					
AUC_{Gluc}_Start	**412,51 ± 135,01**	**462,67 ± 60,69**	0,05	0,01	ns
AUC_{Gluc}_6	338,33 ± 97,34	404,09 ± 21,76			
AUC_{Gluc}_12	**332,56 ± 77,92**	**407,94 ± 40,75**			
Relative Veränderungen in %					
AUC_{Gluc}_6	10,86 ± 22,24	10,40 ± 5,90	ns	ns	ns
AUC_{Gluc}_12	**11,77 ± 19,67**	**11,14 ± 5,96**			

Visitenzeitpunkte: Start, 6, 12 Monate



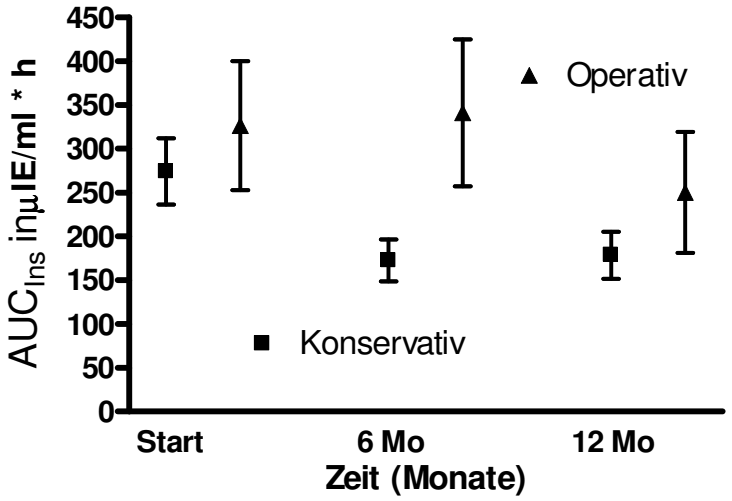
7. Abbildung: Veränderungen AUC_{Gluc} des oGTT; Mittelwerte und Standardfehler

Zu Beginn der Therapie war die AUC_{Ins} der operativen Gruppe im Mittel nicht signifikant größer als die der konservativen Gruppe. In beiden Gruppen erfolgte eine signifikante Reduktion um 13,9% in der konservativen und um 15,6% in der operativen Gruppe (Tabelle 18). Dabei stieg im Mittel die AUC_{Ins} der operativen Gruppe zunächst an, während die AUC_{Ins} der konservativen Gruppe deutlich abfiel (um 20,9%). Es resultierte eine signifikante Wechselwirkung, wodurch die zu Beginn der Studie nicht signifikanten Differenzen der Mittelwerte der AUC_{Ins} beider Gruppen im Therapieverlauf signifikant wurden (Gruppeneffekt).

18) <u>Tabelle:</u> Veränderungen der AUC_{Ins} des oGTT *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen in µIE/ml x h					
AUC_{Ins}_Start	**274,39 ± 155,82**	**326,44 ± 73,53**	ns 0,06	0,01	0,01
AUC_{Ins}_6	172,72 ± 96,29	341,14 ± 84,05			
AUC_{Ins}_12	**178,53 ± 107,28**	**250,26 ± 68,94**			
Relative Veränderungen in %					
AUC_{Ins}_6	20,86 ± 66,05	-1,95 ± 17,64	ns	ns	ns 0,06
AUC_{Ins}_12	**13,94 ± 70,04**	**15,61 ± 18,78**			

Visitenzeitpunkte: Start, 6, 12 Monate



8. <u>Abbildung:</u> Veränderungen AUC_{Ins} des oGTT; Mittelwerte und Standardfehler

4.8 Veränderungen der Nüchtern-Insulinresistenz und der gemittelten Insulinsensitivität

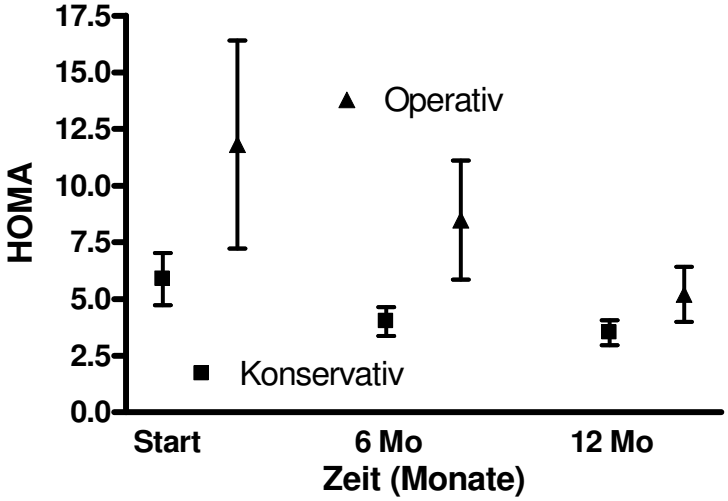
Wie in Tabelle 19 und Abbildung 9 dargestellt, lag die HOMA der operativen Gruppe zu Studienbeginn deutlich höher als die der konservativen Gruppe. Im Verlauf der Therapie (Zeiteffekt) erfolgte in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion um 25,9% in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten und um 37,9% in der Gruppe der chirurgisch behandelten Gruppe, wobei die Reduktion der HOMA in der operativen Gruppe im Trend stärker war (Wechselwirkung).

Die Standardabweichung des HOMA-Mittelwertes beider Gruppen reduzierte sich im Verlauf der Therapie, wodurch die Differenz der Mittelwerte signifikant wurde (Gruppeneffekt).

19) Tabelle: Veränderungen der HOMA *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen					
HOMA_Start	**5,88 ± 4,71**	**11,82 ± 4,59**	0,05	0,05	ns 0,1
HOMA_6	4,01 ± 2,56	8,48 ± 2,63			
HOMA_12	**3,51 ± 2,17**	**5,20 ± 1,22**			
Relative Veränderungen in %					
HOMA_6	15,85 ± 39,25	19,37 ± 9,08	ns	0,05	ns
HOMA_12	**25,86 ± 32,71**	**37,91 ± 15,64**			

Visitenzeitpunkte: Start, 6, 12 Monate



9. <u>Abbildung:</u> Veränderungen der HOMA; Mittelwerte und Standardfehler

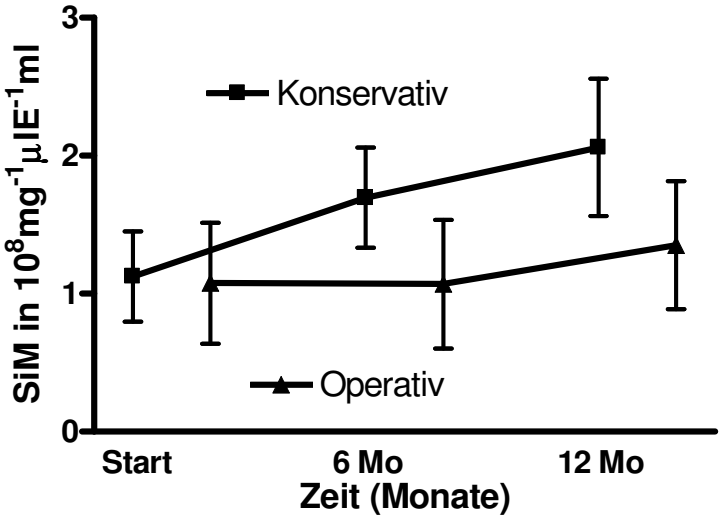
Die SiM der konservativen Gruppe stellte sich in der Ausgangssituation minimal höher dar als in der operativen Gruppe (siehe Tabelle 20). In beiden Gruppen erfolgte durch die Therapie eine deutliche Steigerung der gemittelten Insulinsensitivität um 238% in der konservativen und um 224% in der operativen Gruppe.
Der Mittelwert der SiM der konservativ behandelten Patienten wies zu jedem Messzeitpunkt eine große Standardabweichung auf. Des Weiteren zeigte auch der Anstieg der gemittelten Insulinsensitivität im Therapieverlauf der konservativen Gruppe eine starke Streuung von bis zu ± 1,93 $10^8 mg^{-1} \mu IE^{-1} ml$.

20) <u>Tabelle:</u> Veränderungen der SiM *(t-Test für unabhängige Stichproben)*

	KO Gruppe n=20 mw ± sd	**OP Gruppe n=10 mw ± sd**	**Gruppen-effekt**	**Zeiteffekt**	**Wechsel-wirkung**
Absolute Veränderungen in $10^8 mg^{-1} \mu IE^{-1} ml$					
SiM_Start	**1,12 ± 1,35**	**1,08 ± 0,44**	ns	ns	ns
SiM_6	1,69 ± 1,41	1,07 ± 0,47			
SiM_12	**2,06 ± 1,93**	**1,35 ± 0,46**			
Relative Veränderungen in %					
SiM_6	-118 ± 156	-72 ± 33	ns	ns	ns
SiM_12	**-238 ± 442**	**-224 ± 139**			

Visitenzeitpunkte: Start, 6, 12 Monate

Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, deutet sich an, dass die SiM der operativen Gruppe erst nach 6 Monaten anstieg und dass der Anstieg in der konservativen Gruppe deutlicher war.



10. <u>Abbildung:</u> Veränderungen der gemittelten Insulinsensitivität; Mittelwerte und Standardfehler

4.9 Veränderungen der Co-Morbiditäten

Tabelle 21 fasst zusammen, dass die Diagnosen Metabolisches Syndrom, Adipositas Grad III, Diabetes mellitus Typ 2, gestörte Glucosetoleranz, Dyslipidämie, Gelenkerkrankungen und Arthrosen in beiden Gruppen in ähnlicher Weise bei weniger Patienten gestellt wurden.

Die Diagnosen Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie verzeichneten in beiden Gruppen eine Zunahme. Die Diagnose Hypertonie wurde bei 2 Patientinnen der konservativen Gruppe neu gestellt.

In der operativen Gruppe blieb der Anteil der Patienten mit Steatosis hepatis gleich und der Anteil der Patienten mit Leberparenchymverfettung stieg an. In der konservativen Gruppe reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Steatosis hepatis auf Leberparenchymverfettung um 25%. Bei 10% der Patienten mit Leberparenchymverfettung reduzierte sich der Verfettungsgrad.

Die obstruktiven Atemwegserkrankungen zeigten einen Rückgang um 25% in der konservativen Gruppe.

21) Tabelle: Erkrankungen der Patienten bei Studienende (Visite12) *(χ^2-Test)*

	KO Gruppe n=20	**OP Gruppe n=10**	**P-Wert**
Metabolisches Syndrom	8 (40%) **-5%**	6 (60%) **-±0%**	ns
Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m^2)	7 (35%) **-65%**	6 (60%) **-40%**	ns
Diabetes mellitus Typ 2 (D. m. T2)	2 (10%) **-5%**	2 (20%) **-10%**	ns
Gestörte Glucosetoleranz (IGT)	0 (0%) **-5%**	0 (0%) -**10%**	ns
Gestörte Nüchternglucose (IGF)	3 (15%) **+5%**	0 (0%) **±0%**	ns
Hyperinsulinämie (kein D. m. T2; IGT; IGF)	9 (45%) **±0%**	7 (70%) **+10%**	ns
Dyslipidämie	5 (25%) **-20%**	6 (60%) **-20%**	ns
Hyperlipidämie	2 (10%) **±0%**	0 (0%) **-10%**	ns
Hypercholesterinämie	5 (25%) **+10%**	1 (10%) **+10%**	ns
Hypertriglyceridämie	1 (5%) **+5%**	1 (10%) **+10%**	ns
Hyperuricämie	5 (25%) **-10%**	3 (30%) **±0%**	ns
Hypertonie	14 (70%) **+10%**	5 (50%) **±0%**	ns
Leberparenchymverfettung	10 (50%) **+15%**	3 (30%) **+20%**	ns
Steatosis hepatis	6 (30%) **-25%**	6 (60%) **±0%**	ns
Hepatomegalie	0 (0%) **±0%**	0 (0%) **-10%**	ns
Splenomegalie	1 (10%) **-5%**	0 (0%) **±0%**	ns
Cholecystolithiasis	2 (10%) **+5%**	3 (30%) **+10%**	ns
Nephrolithiasis	4 (20%) **±0%**	0 (0%) **±0%**	ns
Obstruktive Atemwegserkrankung	0 (0%) **-25%**	1 (10%) **±0%**	ns
Gelenkbeschwerden	9 (45%) **-35%**	5 (50%) **-30%**	ns
Degenerative Gelenkveränderungen	6 (30%) **-10%**	5 (50%) **-10%**	ns

4.10 Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse stellt Tabelle 22 dar. Am häufigsten traten Infektionen der oberen Atemwege, besonders bei den konservativ behandelten Patienten, auf. Bei diesen Patienten wurden des Weiteren verstärktes Schwitzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, vegetative Dysregulationen, Bandscheibenvorfälle und Harnwegsinfekte häufiger eruiert.

Die chirurgisch behandelten Patienten klagten dagegen besonders über Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen und Gastritis. Bei 2 Patienten wurde eine Diskonnektion des Magenbandes nachgewiesen (Visite 11 bzw. Visite 12), bei einer Patientin musste zum Zeitpunkt des Studienendes das Magenband wegen Slipping entfernt werden.
Eine 43jährige Patientin wurde unter der Therapie mit Sibutramin trotz Aufklärung über adäquate Kontrazeption und schriftliche Einwilligung schwanger. Wenige Tage nach Diagnose der Schwangerschaft erlitt die Patientin einen Abort.
Bei einer Patientin der konservativen Therapie trat unter der Dauermedikation von Sibutramin eine Ventrikuläre Extrasystolie formal LOWN IIIb auf. Bei 2 Patientinnen wurde eine Hypertonie neu diagnostiziert. 7 Patienten der konservativen Gruppe vs. 2 Patienten der chirurgischen Gruppe mussten während bzw. kurz nach Ende der Studie stationär behandelt werden (Ursachen siehe Tabelle 22).

22) <u>Tabelle:</u> Beschreibung der unerwünschten Ereignisse

	KO Gruppe n=20	**OP Gruppe n=10**
Infektionen der oberen Atemwege	11	2
Verstärktes Schwitzen	4	0
Mundtrockenheit	3	0
Vegetative Dysregulation	2	0
Erbrechen	1	5
Übelkeit	3	4
Schluckbeschwerden	1	1
Magenschmerzen	0	4
Ösophagitis	1	1
Gastritis	0	2
Obstipation	1	0
Schlafstörungen	1	0
Unruhe	1	0
Kopfschmerzen	0	1
Migräne	1	0
Nasenbluten	1	0
Hypertonie	2	0
Ventrikuläre Extrasystolie LOWN IIIb	1	0

Fortsetzung Tabelle 22:

	Konservative Gruppe n=20	Operative Gruppe n=10
Gelenkschmerzen	4	2
Bandscheibenvorfall	2	0
Muskelfaserriß	1	0
Vd. Borreliose bei Z.n. Zeckenbiß	1	0
Facialisparese	1	0
Verstärkter Harndrang	1	0
Harnwegsinfekte	3	0
Hypermenorrhoe	1	0
Heuschnupfen	2	0
Schmerzendes Hämatom Hautbereich nach OP	0	2
Druck im Bereich des Ports	0	1
Diskonnektion des Magenbandes	0	2
Eisenmangelanämie	0	1
Autounfall	1	0
Krankenhausaufenthalte bei		
Akutem Harnwegsinfekt und Harnverhalt	1	0
Narbendehiszenz (Abdomen)	1	0
Subfasciale Hernie Unterbauch	1	0
Akute Appendizitis	0	1
Entfernung des Magenbandes	-	1 (nach V12)
Meniskus-OP	1	0
Abrasio bei Hypermenorrhoe	1	0
Cürretage bei Abort	1	0
Erysipel des Unterschenkels	1	0

4.11 Veränderung der Begleitmedikation

In beiden Therapiegruppen musste die antihypertensive Medikation infolge einer Reduktion des Blutdrucks reduziert werden (Tabelle 23).

In der konservativen Gruppe konnte bei einem Patienten der Beta-Blocker abgesetzt werden, bei einem weiteren Patienten erfolgte ein Austausch eines Alpha-Blockers gegen einen Calciumantagonisten (Ca-Antagonisten) vom Dihydropyridintyp (DHP-Typ). Bei einer Patientin wurde aufgrund einer ventrikulären Extrasystolie ein Beta-Blocker angesetzt. Diuretika und Angiotensin-1-Rezeptorblocker (AT-I-Rezeptorblocker) konnten in der Dosierung reduziert werden. In der operativen Gruppe wurde bei einem Patienten der Beta-Blocker gegen einen Ca-Antagonisten vom Verapamiltyp ausgetauscht. Bei einem Patienten konnte der Beta-Blocker in der Dosierung reduziert werden, bei einem weiteren Patienten konnte der Ca-Antagonist vom DHP-Typ abgesetzt werden. Die Therapie mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) wurde in beiden Gruppen unverändert fortgesetzt.

Auch bei den Antidiabetika erfolgte in beiden Gruppen eine Reduktion der Therapie.

Bei einer Patientin der konservativen Gruppe wurde ein Statin angesetzt.

Bei zwei Patienten der operativen Gruppe musste eine Dauertherapie mit einem Protonenpumpenblocker begonnen werden.

Die weitere chronische Therapie änderte sich nicht im Verlauf der Beobachtung.

Aufgrund der Infekte der oberen Atemwege der konservativen Gruppe mussten im Beobachtungszeitraum 1 Patientin 2x und eine Patientin 1x mit einem Antibiotikum behandelt werden. 5 Patienten benötigten Analgetika zur Fiebersenkung für mindestens 5 Tage. In der operativen Gruppe benötigte nur 1 Patientin eine Therapie mit Analgetika bei einem Infekt der oberen Atemwege.

23) <u>Tabelle:</u> Veränderung der Begleitmedikation der Patienten

	Konservative Gruppe n=20				**Operative Gruppe n=10**			
	V1	Dos.↓	ab	an	V1	Dos.↓	ab	an
Antihypertensiva	**11 Pat.**				**5 Pat.**			
ACE-Hemmer	3	0	0	0	2	0	0	0
AT-I-Rezeptorblocker	4	2	0	0	0	0	0	0
Beta-Blocker	2	0	1	1	2	1	1	0
Ca-Antagonisten vom Dihydropyridintyp	2	0	0	1	1	0	1	0
Ca-Antagonisten vom Verapamiltyp	3	0	0	0	3	0	0	1
Diuretika	3	1	0	0	3	0	0	0
Alpha-Blocker	1	0	1	0	1	0	0	0
Antidiabetika	**2 Pat.**				**1 Pat.**			
Metformin	2	0	0	0	1	0	0	0
Acarbose	1	0	0	0	1	0	0	0
Sulfonylharnstoffe								
Glibenclamid	1	1	0	0	0	0	0	0
Glimepirid	1	0	0	0	1	0	1	0
Insulin	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipidsenker	**3 Pat.**				**2 Pat.**			
Cholestyramin	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrate	1	0	0	0	0	0	0	0
Statine	2	0	0	1	1	0	0	0
Allopurinol	3	0	0	0	1	0	0	0
Analgetika/ Antirheumatika								
COX-2 Inhibitoren	2	0	0	0	1	0	0	0
Schilddrüsenhor-mone	2	0	0	0	1	0	0	0

Fortsetzung Tabelle 23:

	Konservative Gruppe n=20				**Operative Gruppe n=10**			
	V1	Dos.↓	ab	an	V1	Dos.↓	ab	an
Kontrazeptiva/ Hormonpräparate	10	0	0	0	5	0	0	0
Antacida								
Protonenpumpen-blocker	0	0	0	0	0	0	0	2
Urologica	3	0	0	0	0	0	0	0

V1=Visite 1 / Start der gewichtsreduzierenden Therapie; Dos.↓=Dosisreduktion; ab=abgesetzt; an=angesetzt

4.12 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

20% der aufgeklärten Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme der Studie ein. In der konservativen Therapie schlossen 59%, in der chirurgischen 33% der randomisierten Patienten die Beobachtung regulär ab. Zu Beginn der Therapie unterschieden sich die Patienten beider Gruppen bis auf ein signifikant niedrigeres HDL der chirurgischen Gruppe nicht.

In beiden Gruppen haben die Patienten im Verlauf der Therapie ähnlich viel und signifikant Gewicht verloren (nach 1 Jahr -13±9% in der konservativen Gruppe und -15±3% in der chirurgischen Gruppe; p=ns). Im Gegensatz zu den chirurgisch behandelten Patienten erfolgte 90% des Gewichtsverlustes bei den konservativ behandelten Patienten in den ersten 4 Monaten der Therapie.

In beiden Gruppen verbesserten sich unter Therapie ähnlich im Zeitverlauf statistisch nichtsignifikant NBZ, HbA1c, HOMA und SiM. Die Glucose- und Insulinflächen des oGTT reduzierten sich signifikant in beiden Gruppen vergleichbar (AUC_{Gluc} konservativ: -12±20% und -11%±6 operativ; p=ns; AUC_{Ins} konservativ: -14±70% und -15%±19 operativ; p=ns). Wobei die Insulinfläche der operativen Gruppe zunächst anstieg, während die der konservativen Gruppe deutlich um 21% abfiel (p=0,01).

In beiden Gruppen konnte infolge der ähnlichen Verringerung der Begleiterkrankungen die antihypertensive und antidiabetische Therapie reduziert werden.

Bei den konservativ behandelten Patienten traten häufig Infektionen der oberen Atemwege, verstärktes Schwitzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, vegetative Dysregulationen auf. Unter der Dauermedikation von Sibutramin trat bei einer Patientin bei Visite 11 eine Ventrikuläre Extrasystolie formal LOWN IIIb auf. Bei 2 Patientinnen wurde eine Hypertonie neu diagnostiziert.

Die chirurgisch behandelten Patienten klagten dagegen besonders über Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen und Gastritis. Bei 2 Patienten wurde eine Diskonnektion des Magenbandes nachgewiesen (Visite 11 bzw. Visite 12), bei einer Patientin musste kurz nach Studienende das Magenband wegen eines Slipping entfernt werden (Feststellung bei Visite 12).

5 Diskussion

5.1 Methoden

5.1.1 Methoden zur Therapie der Patienten

- gastric banding

Es ist anzumerken, dass die letzten drei Patienten der chirurgischen Gruppe von einem anderen Operateur betreut wurden.

Bei deutlicher Einschränkung der Energiezufuhr sind Mangelsituationen insbesondere in der Eiweißzufuhr aber auch in der Zufuhr von Mikronährstoffe möglich. Welche Rolle dies hinsichtlich einer erfolgreichen und dauerhaften Gewichtsreduktion spielt, ist unklar.

- Konservative Therapie

Die Einschätzung des Ernährungszustandes aufgrund von Ernährungsprotokollen entspricht einem halbquantitativen Verfahren. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann ein deutliches „underreporting“ vorliegen[(20), (21)]. Mangelsituationen durch zu gering festgelegte Energiemengen könnten zu bestimmten Zeiten eine zu geringe Zufuhr von Eiweiß und Mikronährstoffen bedingt haben.

Die Intensität der Bewegungstherapie hängt stark von der Übungsausführung ab. Die Therapeutin beobachtete im Verlauf der Betreuung der Probanden durchaus unterschiedliches Engagement. Dies muss als Einfluss auf den Therapieerfolg bedacht werden.

Hinsichtlich der medikamentösen gewichtsreduzierenden Therapie mit Sibutramin ist ein Non-Responding von ca. 25% bekannt[(50-54)]. Bei Non-Responder ist eine geringere Gewichtsreduktion zu erwarten. Des Weiteren ist mittlerweile infolge von längerer Anwendung des Präparates in der Praxis bekannt, dass für Patienten mit einem BMI > 40 kg/m^2 besser eine Tagesdosis von 15 mg zu verabreichen ist[(55)]. Bei besserer Selektierung des Patientengutes und Anpassung der Dosis könnte noch eine gewisse Verbesserung des Therapieerfolges erreicht werden.

5.1.2 Methoden zur Untersuchung der Patienten

Das Körpergewicht wurde durch Wiegen der Probanden auf derselben medizinisch geeichten, TÜV-geprüften Waage durch denselben Studienarzt durchgeführt. Da es gelegentlich nicht exakt möglich war, die Probanden zur selben Tageszeit zu wiegen, sind hier Messfehler zu berücksichtigen. Die Waage konnte ein KG bis zu 250 auf 0,1 kg genau erfassen.

Die Patienten wurden hinsichtlich der Vorbereitung des oGTT (Nahrungskarrenz, Verhalten) instruiert. Abweichungen von dieser Instruktion sind aber nicht auszuschließen.

Des Weiteren können bei der Blutentnahme methodische und menschliche Fehler aufgetreten sein. Durch regelmäßige Kontrollen im Rahmen der Ringzertifizierung sind die Fehler kalkuliert.

Die Nüchtern-Insulinresistenz wurde mit Hilfe des homeostasis minimal assessment model[67] bzw. die gemittelte Insulinsensitivität nach Avignon[68] berechnet. In den aufgeführten Studien wurde eine gute Korrelation zu aufwendigen Glucose-Clamp-Techniken dargestellt. Es ist aber anzumerken, dass sich diese gute Vergleichbarkeit auf große Kollektive bezieht. Fehler sind hier aufgrund der kleinen Fallzahl, der Inhomogenität der Gruppen und zusätzlich durch Multiplikation dieser Fehler bei der Berechnung zu vermuten.

5.1.3 Methoden zur statistischen Auswertung der Daten

Die kleine Fallzahl der chirurgischen Gruppe, die Gruppeninhomogenität, die sich durch große Standardabweichungen der Mittelwerte sowie durch große Standardfehler der Schätzungen der Mittelwerte manifestierte, erschwerte die Auswertbarkeit. Dadurch veränderte sich der sichere Nachweis eines Gruppenunterschiedes von geplant 23% auf 32,5%. Das bedeutet, dass statistisch signifikant mit 95% Wahrscheinlichkeit erst eine Differenz der Reduktion der Adipositas erkannt worden wäre, wenn diese in der operativen Gruppe im Mittel sich um mehr als 32% von der der konservativen Gruppe unterscheiden hätte. Zum anderen ist die reale Power, einen Unterschied von 23% zu finden, immerhin noch 72% statt der geplanten 80%. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass ein real existierender Unterschied der Gewichtreduktion zwischen chirurgischer und konservativer Therapie der schweren Adipositas nicht vorhanden war.

Die kleine Fallzahl der chirurgischen Gruppe resultierte infolge Ablehnung der chirurgischen Therapie durch die Kostenträger. Diese Strategie der Finanzierung des gastric banding wurde gewählt, da einerseits diese Therapie zum Konzeptionszeitpunkt regelmäßig durch die Kostenträger bezahlt wurde, andererseits bei jedem Patienten die Indikation einer operativen Adipositastherapie bestand und eine andere Finanzierungsmöglichkeit nicht bestand. Im Verlauf der Studie verringerten sich die positiven Bewilligungsbescheide drastisch, so dass für 7 randomisierte Patienten eine Ablehnung des Antrages erfolgte. Es handelte sich hierbei um Patienten mit einem BMI zwischen 40 und 48 kg/m^2, die geringer von Begleiterkrankungen des Metabolischen Syndroms betroffen waren. Dies beeinflusste das Studienergebnis.

5.2 Ausgangssituation der Probanden

Trotz der kleinen Gruppengrößen und der Inhomogenität unterschied sich zu Beginn der Studie die chirurgische Gruppe von der konservativen lediglich durch ein signifikant niedrigeres HDL.

Es ist zu spekulieren, ob im Mittel die Insulinresistenz der chirurgisch behandelten Patienten nicht doch etwas größer war, als die der konservativ behandelten Patienten (neben dem signifikant niedrigerem HDL im Trend höherer BMI, größere Glucose- und Insulinfläche des oGTT, stärkere Nüchtern-Insulinresistenz sowie eine niedrigere gemittelte Insulinsensitivität).

5.3 Gewichtsreduktion

Die Hypothese der Studie, dass die operative Therapie mittels gastric banding im Vergleich zur konservativen Therapie einen wesentlich höheren Gewichtsverlust in den ersten 12 Monaten bewirkt, konnte nicht bestätigt werden.

Die reale Power, einen Unterschied von 23% zu finden, liegt bei 72% statt der geplanten 80%. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass ein real existierender Unterschied der Gewichtreduktion zwischen chirurgischer und konservativer Therapie der schweren Adipositas nicht vorhanden war.

In beiden Gruppen haben die Patienten im Verlauf der Therapie ähnlich viel und signifikant Gewicht verloren (nach 1 Jahr -13±9% in der konservativen Gruppe und -15±3% in der chirurgischen Gruppe; p=ns).

Die Dynamik der Gewichtsreduktion der konservativen Gruppe folgte einer negativ exponentiellen Kurve, die der operativen Gruppe eher einem linearen Verlauf. Die BMI-Mittelwerte beider Gruppen unterschieden sich dadurch im Therapieverlauf signifikant.
89% der Gewichtsreduktion der Patienten der konservativen Gruppe fand in den ersten 4 Monaten der Therapie statt. Durch die Bewegungstherapie erfolgte eine rasche und deutliche Verbesserung des postprandialen Stoffwechsels, was sich in der besseren Reduktion der Glucosefläche und noch deutlicher in der Verkleinerung der Insulinfläche des oGTT im Vergleich zu den chirurgisch behandelten Patienten darstellt. Von den chirurgisch behandelten Patienten bewegten sich nur 20% der Patienten mit mehr als 1500 kcal/Wo (4x30-45 min/Wo) mit einer Herz-Kreislauf - aktiven Intensität (BORG-Skala: 12-14, entspricht beim gesunden, nicht ß-blockierten Probanden einer HF von 120-140/min). Dadurch könnte eine bessere Situation für eine Gewichtsreduktion vorgelegen haben und die beobachtete Dynamik der Gewichtsreduktion erklären. Die gleichzeitige medikamentöse Therapie bedingte eine besseren Compliance der diätetischen Intervention, was zu einer besseren Aufrechterhaltung der Gewichtsreduktion beigetragen haben könnte.
Mit 13% Gewichtsreduktion zeigte die konservative Gruppe im Vergleich zu anderen kontrollierten konservativen Maßnahmen (5-10% Gewichtsreduktion)[31] ein deutlich besseres Ergebnis, was einerseits durch den zusätzlichen Effekt von Sibutramin, andererseits durch das Engagement des Therapeutenteams bedingt war. In den multizentrischen Studien mit Sibutramin vs. Placebo on top einer Standardtherapie (- 600 kcal/d durch ernährungsmedizinische Intervention und Bewegungstherapie) wurde eine zusätzliche Gewichtsreduktion von 5-7% durch Sibutramin beobachtet. Des Weiteren zeigte der Vergleich einzelner Zentren Unterschiede in der Gewichtsreduktion (7-15% Gewichtsreduktion nach 4-12 Monaten)[50-55].
Bei den wenigen in diesem randomisierten Versuch beobachteten Patienten, die ein Magenband erhielten, ist die Gewichtsreduktion mit 15% wesentlich geringer nach 12 Monaten als in anderen prospektiv nicht randomisierten Beobachtungen (25% Gewichtsreduktion)[65]. Ursächlich waren unerwünschte Ereignisse (z.B. Port-Diskonnetion und Band-Slipping).

Symptome der drei in der hier präsentierten Studie betroffenen Patienten wurden zwar erst bei Visite 11/12 zum Studienende eruiert, prinzipiell könnte aber eine Therapieineffizienz sofort nach Einsetzen des Mangenbandes bestanden haben.
Nach dem gastric banding fand zu jeder der 12 Visiten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes eine Beratung zur Veränderung des Lebensstils (Ernährungs- und Bewegungsverhalten) statt. Dieses Vorgehen ist vergleichbar mit den o. g. prospektiv nicht randomisierten Beobachtungen[65].

5.4 Veränderungen des Glucosestoffwechsels

Gewichtsreduktion ist, wie bereits aus anderen Untersuchungen bekannt, mit einer deutlichen Reduktion der Morbidität verbunden[31], [50-55], [61-66]. In beiden Gruppen verringerten sich unter Therapie ähnlich, im Zeitverlauf statistisch nichtsignifikant, der NBZ und das HbA1c. Die Patienten der konservativen Gruppe zeigten eine deutlichere Verbesserung des NBZ ebenfalls in den ersten 6 Monaten der Therapie, was die Dynamik der Gewichtsreduktion widerspiegelt. Bei den Patienten der operativen Gruppe verminderte sich der NBZ kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum, wie auch das Gewicht.
Die AUC_{Gluc} und die AUC_{Ins} reduzierten sich signifikant (AUC_{Gluc} konservativ: -12±20% und -11%±6 operativ; p=ns; AUC_{Ins} konservativ: -14±70% und -15%±19 operativ; p=ns). Die Dynamik der Verbesserungen der Glucosefläche des oGTT beider Gruppen ist ähnlich. Die Insulinfläche des oGTT der operativen Gruppe stieg zunächst leicht an, während die AUC_{Ins} der konservativen Gruppe, bedingt durch die Trainingstherapie deutlich um 21% abfiel (p=0.01). Die im Trend zum Ende der Studie größere Verbesserung der postprandialen Insulinfläche der operativen Gruppe ist Ausdruck der anderen Dynamik der Gewichtsreduktion. Während sich die Gewichtsreduktion der konservativen Gruppe bereits auf einem Plateau befand, nahmen die chirurgisch behandelten Patienten weiter ab.
Auch eine Verschlechterung des Ernährungszustandes durch deutliche Kalorienrestriktion, Verschlechterung der Mikronährstoffversorgung, einhergehend mit überproportionalem Muskelabbau, könnte bei den chirurgischen Patienten Ursache einer unveränderten postprandialen Hyperinsulinämie bei Gewichtsabnahme sein, was Konsequenzen für das Risikoprofil von übergewichtigen Patienten haben könnte.

Die Daten der indirekten Kalorimetrie, deren Auswertung nicht Gegenstand dieser wissenschaftlichen Arbeit war, deuten zumindest eine größere Reduktion des Grundumsatzes bei gleicher Gewichtsreduktion für die chirurgisch behandelten Patienten an.
Die Nüchtern-Insulinresistenz verminderte sich in beiden Gruppen signifikant (konservativ: -26±33% und -38±16% chirurgisch; p=ns), wobei sich die im Trend größere Reduktion der HOMA in der operativen Gruppe darstellte. Auch hier könnte die fortgesetzte Gewichtsreduktion der chirurgisch behandelten Patienten als Ursache für die deutlichere Verbesserung der Nüchtern-Insulinresistenz diskutiert werden. Die Verbesserung der Nüchtern-Insulinresistenz resultiert zu einem großen Teil aus einer Verbesserung der Insulinsensitivität der Leber und damit verbunden einer verbesserten Glucoseaufnahme und einer geringeren Gluconeogenese. Interessant ist, dass im Verlauf der Therapie bei der operativen Gruppe keine Veränderung der Anzahl der Patienten mit Steatosis hepatis und sogar eine Zunahme der Anzahl der Patienten mit Leberparenchymverfettung um 20% zu verzeichnen war.
Inwieweit ein Zusammenhang zwischen Nüchtern-Insulinresistenz, Glucoseaufnahme in die Leber, Triglyceridsynthese und Leberparenchymverfettung besteht, sollte mit speziellen Glucose-Clamp-Techniken in Kombination mit Verfahren der Bildgebung (MRT) in weiteren Studien eruiert werden.
Des Weiteren verbesserte sich die gemittelten Insulinsensitivität um 238±442% in der konservativen und um 224±139% in der operativen Gruppe (p=ns). Diese Zunahmen kommen dadurch zustande, dass bei einzelnen Patienten infolge der Therapie eine Verbesserung der Insulinsensitivität von z.B. 0,29 auf 2,2 $10^8 mg^{-1} \mu IE^{-1} ml$ erfolgte, was einer relative Steigerung um 758% entspricht.
Auch hierbei deutet sich an, dass die Verbesserung der gemittelten Insulinsensitivität der operativen Gruppe erst 7 Monate nach Beginn der Beobachtung einsetzte. In der graphischen Abbildung stellt sich die Verbesserung der gemittelten Insulinsensitivität der konservativ behandelten Patienten größer dar als die der chirurgisch behandelten Patienten, was aufgrund der kleinen Gruppen und der Inhomogenität der Stichproben aus den Zahlenwerten nicht so deutlich hervorgeht.

5.5 Veränderungen der Co-Morbiditäten

Die Diagnosen Metabolisches Syndrom, Adipositas Stufe III, Diabetes mellitus Typ 2, gestörte Glucosetoleranz, Dyslipidämie, Gelenkerkrankungen und Arthrosen verringerten sich ähnlich in beiden Gruppen, bedingt durch die ähnliche Gewichtsreduktion. In der konservativen Gruppe wurde bei 2 weiblichen vorher normotensiven Patienten im 24-h-Blutdruckmonitoring eine Hypertonie neu diagnostiziert, was mit der geringen Zunahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes unter Sibutraminbehandlung bei normotensiven Patienten bedingt sein kann[50-55].

Anzumerken ist, dass bei Patienten mit Dyslipidämie bzw. gemischter Hyperlipidämie zu Beginn der Studie durch Veränderung einzelner Lipidwerte eine Hypercholesterinämie bzw. eine Hypertriglyceridämie nach Behandlung resultierte.

Die Veränderungen der Leber und die obstruktiven Atemwegserkrankungen zeigten einen stärkeren Rückgang in der konservativen Gruppe im Vergleich zur operativen Gruppe. Beide Aspekte könnten auf metabolische bzw. bio-physikalische Effekte infolge der Trainingstherapie zurückzuführen sein.

5.6 Unerwünschte Ereignisse

Am häufigsten traten Infektionen der oberen Atemwege besonders bei den konservativ behandelten Patienten auf. Ein signifikant häufigeres Auftreten von Infekten der oberen Atemwege wurde in den placebokontrollierten randomisierten Sibutramin-Studien nicht beobachtet. Verstärktes Schwitzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schlafstörungen, Obstipation sind durchaus häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit Sibutramin[50-55].

Die höhere Anzahl von Bandscheibenvorfällen und Harnwegsinfekten könnte eine Folge der Bewegungstherapie im Wasser sein. Die Gelenk- und LWS-Probleme betreffen nur 2 Patienten der konservativen Gruppe. Eine zu starke Belastung bei entsprechend ehrgeizigem Engagement ist zu vermuten.

Die chirurgisch behandelten Patienten klagten dagegen besonders über Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen und Gastritis, was durch Reizung der Magenwand und Reflux, Regurgitation von saurem Mageninhalt bedingt sein kann. Bei 2 Patienten wurde eine Diskonnektion des Magenbandes nachgewiesen (V11 bzw. V12).

Bei einer Patientin wurde zum Zeitpunkt des Studienendes ein Slipping des Magenbandes nachgewiesen, das Band wurde kurz nach Studienende entfernt. Diese Tatsachen beeinflussten möglicherweise die Gewichtsreduktion, welche bei den betroffenen Patienten geringer ausfiel. Diese deutlichen Nebenwirkungen durch das Magenband wurden somit bei 30% der Patienten gefunden. Auch wenn die untersuchte Gruppe von sehr kleiner Fallzahl ist, decken sich diese Beobachtungen mit den Zahlen großer Untersuchungen der jüngsten Zeit[(62), (63)].

7 Patienten der konservativen Gruppe und 2 Patienten der operativen Gruppe mussten stationär behandelt werden. Ein Zusammenhang zur Therapie der Adipositas ist nicht eindeutig.

5.7 Begleitmedikation und Veränderung der Begleitmedikation

In beiden Gruppen wurde zu Beginn der Studie häufig eine Hypertonie diagnostiziert (KO: 60% vs. OP: 50%), welche entsprechend medikamentös therapiert wurde (KO: 55% vs. OP: 50%). Behandlungsbedürftige Störungen des Glucosesoffwechsels traten ebenfalls in beiden Gruppen auf (KO: 30% vs. OP: 40%), aber es erhielten nur 10% der Patienten eine medikamentöse antidiabetische Therapie. Auch Dyslipidämien konnten nachgewiesen werden (KO: 45% vs. OP: 60%). Auch hier erhielten zu wenige Patienten eine notwendige medikamentöse Therapie (KO: 30% vs. OP: 40%). Bei Überprüfung der Anamnesedaten der betroffenen Patienten waren bei 10-20% der Patienten entsprechende Störungen nicht bekannt. Bei sehr kleiner Fallzahl spiegelt diese Beobachtung doch die Situation der undiagnostizierten metabolischen Erkrankungen in der Bevölkerung entsprechenden Altersdurchschnittes wider[(15)].

Die antihypertensive und die antidiabetische Therapie konnte in beiden Gruppen infolge der Gewichtsreduktion reduziert werden, bzw. verbesserte sich der Glucosestoffwechsel in beiden Gruppen derart ausreichend, dass nach Beendigung der Studie bei keinem der vorher unzureichend therapierten Patienten eine blutzuckersenkende Therapie notwendig war. Diese Ergebnisse spiegeln die Erfahrung der Mehrheit der gewichtsreduzierenden Interventionen wider. Die Größenordnung der Änderungen auch hinsichtlich der Therapienotwendigkeit ist dabei abhängig vom Umfang der Gewichtsreduktion [(46), (50-55), (61), (63), (66)]. Allein bei der Hypertonie scheinen, wie auch hier beobachtet, weitere Faktoren eine Rolle zu spielen [(65)].

6 Zusammenfassung

Zur Behandlung höhergradiger Adipositas wurde bisher die chirurgische Therapie als einzig wirksame Behandlungsstrategie angesehen. Untersuchungen bei denen chirurgische Verfahren mit strukturierten konservativen Therapien verglichen wurden, lagen jedoch bisher nicht vor. In der präsentierten wissenschaftlichen Arbeit wurde die Wirksamkeit dieser Therapiestrategien im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie bei Patienten mit Adipositas Grad III überprüft.

64 adipöse Patienten wurden randomisiert (34 konservativ, 30 chirurgisch). Die chirurgische Therapie sah die Implantation eines Magenbands vor. Die konservative Therapie bestand aus einer Ernährungsumstellung (-600 kcal/Tag; 25% Fettkalorien), körperlichem Training (2x45 Minuten Aqua-Gymnastik /Woche) und verhaltenspsychologischen Sitzungen. Begleitend erfolgte eine medikamentöse Therapie mit Sibutramin (10 mg/Tag). Auswertbare Daten lagen von 20 Patienten in der konservativen und 10 Patienten in der chirurgischen Gruppe vor.

In beiden Gruppen haben die Patienten im Verlauf der Therapie ähnlich viel und signifikant Gewicht verloren (nach 1 Jahr -13±9% in der konservativen Gruppe und -15±3% in der chirurgischen Gruppe; p=ns). Somit konnte die Hypothese der Studie, dass die operative Therapie mittels gastric banding im Vergleich zur konservativen Therapie einen wesentlich höheren Gewichtsverlust in den ersten 12 Monaten bewirkt, nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu den Patienten der operativen Gruppe erfolgte 90% der Gewichtsreduktion der Patienten der konservativen Gruppe in den ersten 4 Monaten der Therapie. Diese unterschiedliche Dynamik der Gewichtsreduktion könnte durch die Bewegungstherapie, aber auch durch die medikamentöse Therapie mit Sibutramin bedingt sein. Mit 13% Gewichtsreduktion zeigte die konservative Gruppe, im Vergleich zu anderen kontrollierten konservativen Maßnahmen mit einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 5-10%[31], ein deutlich besseres Ergebnis. Mit 15% fällt die Gewichtsreduktion 12 Monate nach gastric banding wesentlich geringer aus als in anderen prospektiv nicht randomisierten Beobachtungen (25% Gewichtsreduktion)[65]. Zu diskutieren sind hier unerwünschte Ereignisse (z.B. Port-Diskonnetion, Band-Slipping).

Die Gewichtsreduktion führte, wie bereits aus anderen Untersuchungen bekannt[31], [50-55], [61-66], zu einer deutlichen Reduktion metabolischer Risikofaktoren.

In beiden Gruppen verringerten sich unter Therapie ähnlich im Zeitverlauf statistisch nichtsignifikant der NBZ und das HbA1c. Die AUC_{Gluc} und die AUC_{Ins} reduzierten sich signifikant (AUC_{Gluc} konservativ: -12±20% und -11%±6 operativ; p=ns; AUC_{Ins} konservativ: -14±70% und -15%±19 operativ; p=ns). Dabei stieg im Mittel die AUC_{Ins} der operativen Gruppe zunächst an, während die AUC_{Ins} der konservativen Gruppe deutlich abfiel (um 21%). Es resultierte eine signifikante Wechselwirkung (p=0,01). Dieser deutliche postprandiale Insulinabfall der konservativen Gruppe könnte durch die Bewegungstherapie mit bedingt sein. Auch eine Verschlechterung des Ernährungszustandes infolge eines Muskelabbaus ist bei den chirurgischen Patienten bei unveränderter postprandialer Hyperinsulinämie zu bedenken. Die im Trend größere Verbesserung der postprandialen Insulinfläche der operativen Gruppe nach 12 Monaten ist als Aspekt einer fortschreitenden Gewichtsreduktion zu bewerten, während sich die Gewichtsreduktion der konservativen Gruppe bereits auf einem Plateau befindet. Die Nüchtern-Insulinresistenz verminderte sich in beiden Gruppen signifikant (konservativ: -26±33% und -38±16% chirurgisch; p=ns), wobei sich die im Trend größere Reduktion der HOMA in der operativen Gruppe darstellte. Des Weiteren verbesserte sich die gemittelten Insulinsensitivität um 238±442% in der konservativen und um 224±139% in der operativen Gruppe (p=ns), deutlicher in der konservativen Gruppe.
Metabolische Begleiterkrankungen der Patienten beider Gruppen waren bei Therapiestart nur bei 10% adäquat therapiert. Beide Behandlungsstrategien verminderten den Bedarf an antidiabetische und antihypertensiver Therapie.
Bei den konservativ behandelten Patienten traten häufig Infektionen der oberen Atemwege auf. Schwerere Nebenwirkungen durch das Magenband wurden bei 30% der chirurgisch versorgten Patienten gefunden. Dies deckt sich mit den Zahlen großer Untersuchungen der jüngsten Zeit[(62); (63)].

Bei Patienten mit hochgradiger Adipositas sollte ein konservativer Behandlungsversuch mit Ernährungsumstellung, Steigerung körperlicher Aktivität in Kombination mit medikamentöser Therapie unternommen werden.

7 Literatur

1) Wirth A: Adipositas, Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten, Therapie: 3-8. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2000
2) Hubert HB, Feinlieb M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. Circulation 1983; 67: 968-977
3) Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ: Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995; 333: 677-685
4) National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001; 01-3670
5) Kissebath AH and KrakowerGR: Regional Adiposity and Morbidity. Am Phys Soc 1994; 74.4: 761-811
6) Bergmann KE, Mensink GB: Körpermasse und Übergewicht. Gesundheitswesen 1999 Dec; 61: 115-120
7) Bergmann KE, Menzel R, Bergmann E, Tietze K, Stolzenberg H, Hoffmeister H: Verbreitung von Übergewicht in der erwachsenen Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Aktuel Ernährung 1989; 14: 205-208
8) Hoffmeister H, Mensink GBM, Stolzenberg H: National trends in risk factors for cardiovascular disease in Germany. Prevent Med 1994; 23: 197-205
9) Filipiak B, Schneller H, Döring A, Härtel U, Hense HW, Stieber J, Keil U: Monica-Projekt Augsburg. GSF-Bericht. Hrsg. von GSF-Forschungszentrum 1993
10) Heseker H, Kohlmeier M, Schneider R: Verbreitung ernährungsabhängiger Gesundheitsrisiken und objektivierbarer Zeichen von Fehlernährung – Ergebnisse der VERA-Studie 1987/88. Ernährungsbericht 1992. Henrich, Frankfurt; 30-37
11) Solomon CG, Manson JE: Obesity and mortality a review of epidemiological data. Am J Clin Nutr 1997 4: 1044-1050
12) Rosengren A, Wilhelmsen L, Lappas G, Johansson S.: Body mass index, coronary heart disease and stroke in Swedish women. A prospective 19-year follow-up in the BEDA study. J Cardiovasc Risk 2003; 10: 443-450

13) Göke B, Parhofer K, Otto C: Diabetes mellitus. Urban und Fischer 2002
14) Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995; 122: 481-486
15) Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 2003; 46: 182-189
16) Franke K, Harder T, Aerts L, Melchior K, Fahrenkrog S, Rodekamp E, Ziska T, Van Assche FA, Dudenhausen JW, Plagemann A: 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. Brain Res. 2005; 1031(2): 276-283
17) Heller R, Garrison RJ, Havlik RJ, Feinleib M, Padgett S: Family resemblances in height and relative weight in the Framingham Heart Study. Int J Obes 1984; 8: 399-405
18) Stunkard AJ, Sörensen TIA, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F: An adoptive study of human obesity. N Engl J Med 1986; 314: 193-198
19) Flier JS: Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. Cell 2004; 116: 337-350
20) Prentice AM, Bleck AE, Coward WA et al.: Hight levels of energy expenditure in obese women. Br Med J 1986; 292: 983-987
21) Lichtmann SW, Pisarska K, Berman ER et al.: Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. N Engl J Med 1992; 327: 1893-1898
22) Blundell J, Burley V, Cotton J, Lawton C: Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effect of fat on meal size and postmeal satiety. Am J Clin Nutr 1993; 57: 772-778
23) Drewnowski A: Changes in mood after carbohydrate consumption. J Can Inst Food Sci Technol 1987; 20: 327-330
24) Stunkard AJ, Wadden TA: Psychological aspects of human obesity. In: Björntorp P., Brodoff BN (eds) Obesity. Lippincott, Philadelphia 1992; 352-360
25) Goldblatt PB, Moore ME, Stunkard AJ: Social factors in Obesity. JAMA 1965; 192: 1039-1044

26) Ravussin E, Lillioya S, Knowler WC et al.: Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. N Engl J Med 1988; 318: 467-472
27) Yu CW, Sung RY, So R, Lam K, Nelson EA, Li AM, Yuan Y, Lam PK: 1: Energy expenditure and physical activity of obese children: cross-sectional study. Hong Kong Med J. 2002; 8: 313-317
28) Trost SG, Kerr LM, Ward DS, Pate RR: Physical activity and determinants of physical activity in obese and non-obese children. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25: 822-829
29) Saris WH: Very-low-calorie diets and sustained weight loss. Obes Res 2001; 9: 295-301
30) Wechsler JG, Wenzel H (1994) Protein substituted modified fasting. In: Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (eds) Obesity in Europe: 285 - 288; Libbey, London 1993
31) Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK, Grant AM: Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess. 2004; 8: 163
32) Willet WC: Is dietary fat a major determinant of body fat? Am J Clin Nutr. 1998; 67: 556-562
33) Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA: A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1617-1623
34) Hautziger M, Kaul S: Verhaltenstraining bei Übergewicht. Müller, Salzburg 1978
35) Pavlou KN, Krey S, Steffee WP: Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. Am J Clin Nutr 1989; 49: 1115-1123
36) Foster GD, Wadden TA, Swain RM, Anderson DA, Vogt RA: Changes in resting energy expenditure after weight loss in obese African American and white women. Am J Clin Nutr. 1999; 69: 13-17
37) Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J: Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. Arch Intern Med. 2004; 164: 892-896.

38) Fang J, Wylie-Rosett J, Cohen HW, Kaplan RC, Alderman MH: Exercise, body mass index, caloric intake, and cardiovascular mortality. Am J Prev Med. 2003; 25: 283-289.
39) Michaud T, Brennan D et al.: Aqua running and gains in cardio respiratory fitness. Med Sci Sports Exerc. 1995; 2: 78-84
40) Frangolias DD, Rhodes EC: Maximal and ventilatory threshold responses to treadmill and water immersion running. Med Sci Sports Exerc. 1995; 27: 1007-1013
41) Wilbur R et al.: Comparison of physiological responses during sub maximal deep water and treadmill running. Med Sci Sports Exerc.1995; 27: abstract 1352
42) Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H: Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 125-132
43) Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet 1998 18; 352: 167-172
44) Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G: Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res 2000; 8: 49-61
45) Sharma AM, Golay A: Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. J Hypertens 2002; 20: 1873-1878
46) Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L: XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155-161
47) Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J: The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1996; 36: 647-653

48) Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC: Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 18-29
49) Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A: Thermogenic effects of sibutramine in humans. Am J Clin Nutr 1998; 68:1180-1186
50) Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB: Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999; 7: 189-198
51) Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K: A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. Obes Res 1996; 4: 263-270
52) Wirth A, Krause J: Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1331-1339
53) Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J: Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2000; 2: 105-112
54) James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet 2000; 356: 2119-2125
55) Scholze J: Sibutramine in clinical practice - a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 606-610
56) Mason EE, Ito C: Gastric bypass in obesity (original article 1967). Obes Res 1996; 4: 316-319
57) Wolf AM, Markiefa E, Kuhlmann H-M: Experiences in obesity surgery. In: Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (eds) Obesity in Europe: 191-199. Libbey, London 1993
58) DeMaria EJ, Sugerman HJ, Kellum JM, Meador JG, Wolfe LG: Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat morbid obesity. Ann Surg 2002; 235: 640-647

59) Kuzmak LI: A Review of Seven Years' Experience with Silicone Gastric Banding. Obes Surg 1991; 1: 403-408
60) Favretti F, Enzi G, Pizzirani E, Segato G, Belluco C, Pigato P, Busetto L, De Marchi F, Lise M: Adjustable Silicone Gastric Banding (ASGB): the Italian experience. Obes Surg 1993; 3: 53-56
61) Weiner R, Blanco-Engert R, Weiner S, Matkowitz R, Schaefer L, Pomhoff I: Outcome after laparoscopic adjustable gastric banding - 8 years experience. Obes Surg 2003; 13: 427-434
62) Suter M, Giusti V, Heraief E, Zysset F, Calmes JM: Laparoscopic gastric banding. Surg Endosc 2003; 17:1418-1425
63) Steffen R, Biertho L, Ricklin T, Piec G, Horber FF: Laparoscopic Swedish adjustable gastric banding: a five-year prospective study. Obes Surg 2003; 13: 404-411
64) Martikainen T, Pirinen E, Alhava E, Poikolainen E, Paakkonen M, Uusitupa M, Gylling H: Long-term results, late complications and quality of life in a series of adjustable gastric banding. Obes Surg 2004; 14: 648-654
65) Torgerson JS, Sjostrom L: The Swedish Obese Subjects (SOS) study – rationale and results. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 1: 2-4
66) Gazzaruso C, Giordanetti S, La Manna A, Celsa M, De Amici E, Turpini C, Catona A, Fratino P: Weight loss after Swedish Adjustable Gastric Banding: relation-ships to insulin resistance and metabolic syndrome. Obes Surg 2002; 12: 841-845
67) Mathews DR et al.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and ß-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologica 1985; 28: 412-419
68) Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L: Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 512-517

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Susanne Wiesner, erkläre Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Vergleich von Gewichtsreduktion und Glucosestoffwechsel chirurgischer und konservativer Adipositastherapie bei Patienten mit Adipositas Grad III - Ergebnisse der prospektiv randomisierten CHARMANT-STUDIE selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.
Die Daten wurden in der Chirurgischen und Medizinischen Universitäts-Poliklinik erhoben, die Studie zu einem großen Teil durch mich persönlich durchgeführt und koordiniert.
Es wurden die üblichen wissenschaftlichen Datenbänke der Bibliothek der Charité (PubMed; MedPilot) zur Recherche verwendet.
Es wurden die üblichen rechentechnischen, computertechnischen Hilfsmittel verwendet.

Berlin, d. 30.06.2005

_____

Susanne Wiesner (geb. Klaua)

9 Curriculum vitae

Name:	Wiesner (geb. Klaua)
Vorname:	Susanne
Geburtsdatum:	26.02.1970
Geburtsort:	Ilmenau
Konfession:	keine
Familienstand:	verheiratet; 1 Tochter, 11 Jahre; 1 Sohn, 4 Jahre

9.1 Bildungsweg

09/76 - 08/82	Allgemeine Oberschule in Spremberg
09/82 - 08/86	Kinder- und Jugendsportschule Cottbus (10. Klasse)
09/86 - 08/89	Kinder- und Jugendsportschule Cottbus (Abitur) (Juniorenleistungskader Leichtathletik 100 m Hürden)
09/89 - 08/90	Vorpraktisches Jahr Carl – Thiem – Klinikum Cottbus Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe
09/90 - 06/97	Studium der Humanmedizin an der Humboldt – Universität Berlin

9.2 Weitere Ausbildungen/Qualifikationen

09/91 - 08/93	Praktikum der Analytischen Chemie an der Humboldt – Universität Berlin
09/96 - 02/97	Ausbildung zum Personal Trainer (Ernährung/Gesundheit/Trainingswissenschaften) Privatakademie SAFS & BETA
01/02 - 10/02	Ausbildung Ernährungsmedizin der Ärztekammer Berlin in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Institut für Ernährungsforschung
01/05	Zusatzbezeichnung Ernährungsmedizin nach DAEM/DGEM
01/99 - 10/04	Ausbildung Sportmedizin der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin
06/05	Zusatzbezeichnung Sportmedizin beantragt
01/00	Facharztausbildung Innere Medizin: 0.5 Jahre Anästhesiologie/Intensivmedizin; 2.5 Jahre Allgemeine Innere Medizin; 1.5 Jahre Kardiologie/Nephrologie

9.3 Tätigkeiten

01/97 - 01/00	Leitung des Bereiches Medizin und Wissenschaft in der Gesundheits-Akademie Berlin GmbH
07/97 - 12/99	Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Poliklinik der Charité zu Berlin; Direktor: Prof. Dr. med. J. Scholze
01/00 - 12/03	Ass.-Ärztin mit Sprechstunde für Adipositas in der Medizinischen Poliklinik der Charité zu Berlin; Direktor: Prof. Dr. med. J. Scholze
01/00 - 12/03	Geschäftsführung der Firma ScheRloc GbR (Haupttätigkeitsgebiete: Strukturbildung Präventionsmedizin; Management von präventionsmedizinischen Projekten)
01/04	Ärztin In Weiterbildung Innere Medizin Franz-Volhard-Klinik; Helios-Klinikum; Leitung Klinische Adipositasforschung Franz-Volhard-Centrum für Klinische Forschung Universitätsmedizin Charité Campus Berlin Buch / Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin (Prof. Luft/Prof. Jordan)

9.4 Mitgliedschaften

09/00	Mitglied Berliner Sportärztebund e.V.
10/02	Mitglied Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V.
02/04	Mitglied Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.

9.5 Wissenschaftliche Arbeit

01/91 - 12/96	Biochemische Grundlagenforschung/Arterioskleroseforschung: „Chemische Modifizierung von Lipoxygenase“
07/97 - 11/99	3 Klinische Studien zum Sibutramin (ca. 80 Patienten)
03/00 - 03/02	Klinische Studie Phase III zum Ecopipam (23 Patienten)
10/02 - 06/03	Charité Adipositas Polycystisches Ovarsyndrom – Studie (45 Patienten)
04/03 - 12/03	Klinische Studie zu Valsartan und Atenolol – Dio-D-Obi-Studie
11/03	Klinische Endpunktstudie zum Sibutramin – Sibutramine Cardiovascular Outcome-Study

10/98 - 10/03	Klinische Studie zum Vergleich des Gewichtsverlustes bei morbid adipösen Patienten durch konservative oder chirurgische Therapie (64 Patienten)

9.6 Lehre

12/97	Ausbildung zum/zur Gesundheitstrainer/in der Ärztekammer Berlin, des Berliner Sportärztebundes und der Gesundheits-Akademie Berlin (Fachbereich: Innere Medizin/Ernährung/Stoffwechsel)
12/98	Ausbildung der Physiotherapeuten und Ärzte der Berliner Gesellschaft zur Prävention und Rehabilitation von Herz - Kreislauferkrankungen e. V. (Fachbereich: Diätetik, Gesundheitsaufklärung, Erkrankungen HKS)
12/98	Referentin des Berliner Sportärztebundes (Bereich: Fitness)
10/98	Spezielle Krankheitslehre Herz- Kreislaufsystem/Endokrinologie/ Stoffwechsel im Rahmen der Ausbildung der Diätassistenten an der Medizinischen Fachschule für Diätetik der Charité zu Berlin
01/99	Referentin verschiedener Berufsverbände, Fachgesellschaften und Vereine
05/99	Pathophysiologie des Herz- Kreislaufsystems im Rahmen des Humanmedizinstudiums 2. Klinisches Semester der Humboldt-Universität zu Berlin
11/99	Referentin verschiedener Pharmafirmen AstraZeneca, ABBOTT GmbH & Co. KG, Hoffmann-La Roche AG (Bereich: Adipositas/Fettstoffwechsel)
02/01	Referentin Ernährungswissenschaften Fitness-Fachwirt IHK Leipzig
03/01	Mitarbeit Konzeption des Blockes Ernährungsmedizin/Stoffwechsel/ Verdauung im Rahmen des Reformstudienganges Humanmedizin der Humboldt-Universität zu Berlin

9.7 Publikationen:

Ablaßmaier B, Klaua S, Jacobi CA, Müller JM – Laparascopic gastric banding after heart transplantation. Obesity surgery, 2002, 12:412-415

S. Klaua, J. Jordan: Erfolg versprechende Therapie durch Blockade des Endocannaboid-Rezeptors. Cardiovasc, 2005, 1: 24-27

Berlin, Juni 2005

Susanne Wiesner (geb. Klaua)

10 Danksagung

Ich danke vor allem meinem Lehrer, Mentor und Betreuer PD Dr. med. Bernd Ablaßmaier, mit dem gemeinsam die Idee und das Engagement für diese Patienten geboren wurden.

Besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Jürgen Scholze, der mir die Voraussetzungen schaffte, dieses Projekt durchzuführen.

Bei der Durchführung dieser Studie unterstützten mich viele Mitarbeiter der Charité, Kollegen, Freunde:

Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte (Chirurgie):

Prof. Dr. med. J. M. Müller, PD Dr. med. P. Thul, PD Dr. med. J. Zieren, Prof. Dr. med. C. A. Jacobi, die Schwestern der chirurgischen Poliklinik

Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte (Psychosomatik):

Prof. Dr. med. B. F. Klapp, PD Dr. med. M. Rose, P. Thier, S. Garlepp, die Datenbankmanager der Abteilung

Schule für Diätassistenz:

Dipl-Med. Päd. S. Ohlrich

Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte (Medizinische Poliklinik):

PD Dr. med. Y. Dörffel, Dr. med. S. Franz, Dr. med. E. Grimm, D. Herrmann, M. Wiesner, K. Voigt

Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte (Labormedizin):

Prof. Dr. med. E. Köttgen und seine Mitarbeiter

Universität Potsdam Fachbereich Sportwissenschaften:

B. Karnahl

Beim Berechnen, Auswerten, Interpretieren und Zusammenfassen der Ergebnisse unterstützten mich die Kollegen in Berlin-Buch:

Prof. Dr. med. J. Jordan, Dr. med. Dipl.-Biol. S. Engeli, Dr. med. A. Birkenfeld.

Vielen herzlichen Dank auch an Dr. habil. A. Busjahn (Health TwiSt GmbH), der sich viel Zeit nahm, mir die Interpretation statistischer Ergebnisse näherzubringen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Hanefeld, der mir entscheidende Hinweise zur Interpretation der Daten des Glucosestoffwechsels gab, sowie Dr. Sjostrom, der mir seine Habilitationsarbeit der SOS-Studie zu Verfügung stellte.

Die Studie gelang auch durch die Unterstützung der Firma ABBOTT GmbH & Co. KG, die uns das Sibutramin für die Patienten kostenlos zur Verfügung stellte.

Den besonderen Menschen in meinem Leben gilt mehr als nur Dank:
Regina und Arnold Maack, meinen Eltern; Wolfgang Klaua, meinem Vater;
Dr. rer. nat. Rainer Wiesner, meinem Ehemann;
Sabine und Paul, meinen Kindern.