

Tagungsbericht

Bericht vom Symposium on Obesity

**Weight Watchers International, Inc. and the Human
Nutrition College of Physicians and Surgeons of Columbia
University**

1. und 2. Dezember 1988 im Grand Hyatt Hotel in New York

Aktuelle Ergebnisse der Adipositasforschung

H. K. Biesalski

Physiologisch-Chemisches Institut der Johannes-Gutenberg-Universität,
Mainz

Runde Geburtstage sind immer eine willkommene Gelegenheit, besondere Gäste einzuladen. So wie kürzlich in New York, wo die Weight Watchers Foundation ihr 25. Gründungsjahr mit einem „Symposium on Obesity“ feierte. Die geladenen Referenten, internationale Experten auf dem Gebiet der Adipositasforschung, konnten einem interessierten Kreis von Fachleuten quasi als Geburtstagsgeschenk neueste wissenschaftliche Erkenntnisse vortragen. Zu Beginn stand die 10. Sebrell-Vorlesung, die von *Claude Bouchard* (Ph. D., Professor, Physical Activity Science Laboratory, Laval University, Quebec, Canada) in Anwesenheit von William Sebrell, Pionier auf dem Gebiet der Ernährungswissenschaften, gehalten wurde. Sein Beitrag „Genetik der Fettverteilung und metabolischer Umsatz“ markierte bereits den Schwerpunkt der heutigen Adipositasforschung und damit auch den der insgesamt 14 Vorträge. Durch Untersuchung an Adoptivkindern konnte *Bouchard* durch Vergleich mit der Familienanamnese der biologischen Eltern zeigen, daß in etwa 25 % der Fälle eine genetische Determinierung die Ursache für das Übergewicht zu sein scheint. Um seine Annahme zu stützen, unternahm *Bouchard* gezielte Untersuchungen mit bilanzierter Überernährung bei 12 eineiigen Zwillingen, mit denen er eindrucksvoll demonstrieren konnte, daß die Anlage, Übergewicht zu entwickeln, nicht aber die Fettverteilung (abdominal, gluteal, femoral) genetisch determiniert scheint.

Belege für die genetische Determinierung findet *Bouchard* u. a. in den Befunden eines erniedrigten postprandialen Grundumsatzes sowie einer

reduzierten postprandialen Thermogenese bei den Zwillingen, die bei der Überernährung (100 Tage zusätzlich 1000 kcal/Tag gegenüber den Kontrollen) Übergewicht entwickelt hatten. Als genetisches „Indiz“ erörterte Bouchard, daß bei diesen „übergewichtigen“ Zwillingen ein Protein (10 DZ, MW 35 000) im Fettgewebe nachzuweisen war, welches die Zwillinge, die trotz Überernährung kein oder nur ein geringes Übergewicht entwickelt haben, nicht hatten.

Bouchard vertrat aufgrund seiner Untersuchungen die Auffassung, daß es bald möglich sein wird, die durch genetische Determination zum Übergewicht Neigenden durch Bestimmung von Marker-Proteinen oder -Enzymen zu erkennen und damit eventuell rechtzeitig zu therapieren (d. h. z. B. diätetische Beratung der Eltern, Verhaltensberatung des Betroffenen).

Weniger der genetischen Determinierung als vielmehr der Frage: Was beeinflußt die nach den Untersuchungen Bouchards nicht genetisch bedingte Fettverteilung? widmete sich der Vortrag von Per Björntorp (M. D., Profesor, Department of Medicine, Sahlgren's Hospital, University of Göteborg, Sweden). Björntorp fand heraus, daß im abdominalen Fettgewebe signifikant mehr Cortisolrezeptoren sind und eine höhere Lipoproteineinlipaseaktivität vorliegt als im übrigen subkutanen Fettgewebe. Weiter konnte er durch tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß das „typisch männliche“ – androide – Fettverteilungsmuster (abdominal) sowie das „typisch weibliche“ – gynoide – Verteilungsmuster (glutealfemoral) durch unterschiedliche hormonelle Empfindlichkeit gegenüber Progesteron (vorwiegend im Glutealfemoralbereich) bzw. Cortison (vorwiegend abdominal) zu erklären ist.

Diese zwischen Männern und Frauen sehr unterschiedliche Verteilung von Progesteron und Cortisolrezeptoren begünstigt somit das Fettverteilungsmuster. Die Veränderung dieser Rezeptorverteilung in der Postmenopause ist dann auch eine Ursache für die bei Frauen in diesem Zeitabschnitt häufig zu beobachtende Zunahme des abdominalen Fettanteils. Dieser Zunahme kann, so der nächste Referent, George Bray (M. D., Profesor of Medicine, Diabetes/Nutrition, University of Southern California, Los Angeles, California), durch verschiedene Methoden vorgebeugt werden. Am Beispiel verschiedener Strategien (Diät, Verhaltensänderung, Bewegungsprogramm, medikamentöse und chirurgische Therapie) zeigte der Referent Entwicklungen der vergangenen Jahre und Möglichkeiten der Zukunft auf. So kann mit einer medikamentöse Langzeittherapie ein mittlerer Gewichtsverlust von 10 kg erreicht werden, während die chirurgische Intervention zwar eine größere und auch konstantere Gewichtsverminderung erlaubt, aber dennoch nur als Ultima ratio angesehen werden kann. Da die Parameter Ernährung, Verhalten und Bewegung ohne dies Grundlage eines jeden vernünftigen Gewichtsreduktionsprogrammes sein müssen, stellte Bray die Entwicklungen der medikamentösen Therapie in den Mittelpunkt seines Vortrages. Die bekannten Interaktionen der Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) mit Faktoren wie der zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme (Verminderung bei gesteigerter Aktivität) und energetischen Verwertung (größere Wärmebildung bei Aktivitätszunahme) sind für Bray Ansatzpunkt für eine medikamentöse Therapie. So führen β -adrenerge Pharmaka durch Senkung des Appetits zu einer Gewichtsreduktion, was durch die Steigerung der sym-

pathischen Aktivität erklärt wird. Bei adrenalektomierten Ratten führt die Absenkung zu einem Anstieg des CRF (Corticotropin Releasing Factor), was wiederum über die daraus resultierende Steigerung der Aktivität des SNS eine mengenmäßige Verminderung der Nahrungszufuhr bewirkte. Eine alleinige Infusion von CRF führt sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen zu einer Gewichtsabnahme. Aus seinen Untersuchungen schloß *Bray*, daß die medikamentöse Therapie der Zukunft Substanzen, die eine Aktivitätssteigerung des SNS bewirken oder aber in die Regulation der Fettverteilung (Corticosteroide) und Nahrungsaufnahme (5-Hydroxytryptamin) eingreifen, beinhalten wird. Allerdings kann eine solche medikamentöse Therapie die wesentlichen Parameter einer erfolgreichen Gewichtsreduktion kaum ersetzen.

Die Zusammenhänge zwischen genetischen und umweltbedingten Einflüssen auf die Entwicklung und Therapie von Übergewicht stellte *Albert J. Stunkard* (M. D., Professor of Psychiatry, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania) in den Mittelpunkt seines Vortrages. Auch er untersuchte wie *Bouchard* die Entwicklung von Übergewicht bei Zwillingen und Adoptivkindern und kam dabei zu dem Ergebnis, daß adoptierte Kinder in schlanken Adoptivfamilien immer dann eine Entwicklung zum Übergewicht zeigten, wenn auch die biologischen Eltern übergewichtig waren. Der Referent schließt daraus, daß der Einfluß der Umgebung auf die Entwicklung von Übergewicht gering ist. Aus weiteren Untersuchungen mit Adoptivkindern folgert *Stunkard*, daß die genetische Determinierung das Auftreten des Übergewichts begünstigt, während die Umgebungseinflüsse das Ausmaß bestimmen. Ein weiteres interessantes Ergebnis seiner epidemiologischen Untersuchungen in Dänemark war, daß die Zahl der Übergewichtigen pro 1000 Einwohner in ländlichen Regionen zwischen 1965 und 1974 erheblich stärker zugenommen hatte als in städtischen Gebieten. *Stunkard* sieht hierin eine typische Interaktion von genetischen und Umgebungseinflüssen.

An einem Beispiel zeigt *Stunkard* solche Interaktionen auf: Vergleicht man die Zahl Übergewichtiger in einem Restaurant mit sogenanntem „Brunch“ (d.h. essen, soviel man will, zum Einheitspreis), so wird man dort doppelt so viele Übergewichtige finden wie in einem Restaurant mit Essen à la carte bei gleichem Preis. *Stunkard* interpretiert dies als typische genetisch determinierte Kontrolle einer „Umgebungsexposition“, d.h. die angenommene genetisch determinierte Veranlagung, mehr auf Quantität als auf Qualität zu achten, bewirkt die Exposition in einer Umgebung, die der Übergewichtsentwicklung entgegenkommt. Sollten demnach solche Verhaltensweisen oder Muster determiniert sein, so bekräftigt dies insbesondere den Wert von verhaltensorientierten Programmen bei der Gewichtsreduktion.

Eric Jéquier (M.D., Professor, Institute of Physiology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland) war der Referent, der in diesem Rahmen vorgetragenen 5. Hsien-Wu-Vorlesung. Er berichtet über Untersuchungen zum Ausmaß des thermogenetisch bedingten individuellen Energieverbrauchs. Beim ruhenden Menschen liegt der Energieverbrauch pro 24 h bei etwa 2500 kcal, wobei ca. 75 % auf den Grundumsatz, 15 % auf die individuelle Wärmebildung und 10 % auf die körperliche Aktivität entfallen. Besonders die Schwankungen der Energieutilisation, d.h. der

Grad der Wärmebildung, können das Ausmaß des Energieverbrauchs pro 24 h erheblich beeinflussen. Dies bedeutet aber, daß Prozesse, die die Thermogenese beeinflussen, in die Regulation des Körpergewichts eingeschlossen sind. So führt z. B. eine zusätzliche Kohlehydratzufuhr von 1500 kcal/Tag zu einem deutlichen Anstieg des Energieumsatzes, wobei diese Zunahme im Sinne eines angestiegenen Sollwertes längere Zeit, also auch im Schlaf, bestehenbleibt. Die Ursache für diese Zunahme des Energieumsatzes ist die sogenannte glucoseinduzierte Thermogenese (GIT). Die dabei zusätzlich „verbrauchte“ Energie setzt sich zusammen aus den Anteilen für die Glucosespeicherung, die Lipogenese, die glucoseinduzierte Zunahme der Aktivität des SNS, das Glucose-Recycling über 3-C-Verbindungen und eine bisher nicht näher identifizierte Restkomponente. Die kohlehydratinduzierte Zunahme der SNS-Aktivität kann durch β -Blockade aufgehoben werden. Nach β -Blockern zeigt sich eine deutliche Verminderung der GIT. Der Betrag der GIT ist aber besonders bei Diabetikern vermindert, und Jéquier schließt aus der Beobachtung, daß die bei Diabetikern mit Insulinresistenz oder -mangel zu beobachtende Störung der Glucoseaufnahme und -verteilung mit der Folge einer Senkung der GIT die auch bei Übergewichtigen verminderte GIT erklärt. Im Gegensatz zu den Kohlenhydraten führen allerdings Fette nicht zu einer Steigerung der Thermogenese, sondern werden gespeichert. Die von Jéquier beobachteten Störungen des Energieumsatzes bei Übergewichtigen bleiben auch noch nach Gewichtsreduktion, wenn auch nicht so ausgeprägt wie vorher, bestehen. Postobese Frauen benötigen z. B. zur Konstanterhaltung des Körpergewichts 1600 kcal/Tag, normalgewichtige Kontrollen 1880 kcal. Dies bedeutet, daß nach erzielter Gewichtsreduktion weiter eine reduzierte Energiemenge im Vergleich zu Normalgewichtigen gleicher physischer Statur zugeführt werden muß, da es sonst rasch wieder zu einer Gewichtszunahme kommt.

Daß solche interindividuellen Schwankungen des Energieumsatzes tatsächlich zu meßbaren Schwankungen des Körpergewichts führen und darüber hinaus genetisch determiniert sein können, zeigen die Untersuchungen von *Clifton Bogardus* (M. D., Chief, Clinical Diabetes and Nutrition Section, NIDDK, National Institutes of Health, Phoenix, Arizona) bei Pimo-Indianern.

Ein Teil eines Pimo-Stammes, ursprünglich Fischer und Jäger, wurde vertrieben und ging dann anderen Berufen nach. Die sichtbare Folge war, daß alle Mitglieder ein über das Mittelmaß vergleichbarer US-Amerikaner hinausgehendes Übergewicht entwickelten, obgleich die tägliche Kalorienzufuhr nicht über dem der Vergleichsgruppe lag. *Bogardus* führte an diesen Indianern Untersuchungen des Grundumsatzes durch. Je höher die fettfreie Körpermasse, desto höher der Grundumsatz. Dabei zeigt sich auch, daß die interindividuellen Schwankungen des Energieumsatzes um ein Vielfaches größer sind als die intraindividuellen. Die Ursache der Gewichtszunahme der Pimo-Indianer scheint demnach in einer determinierten Verringerung des Grundumsatzes zu liegen. In einer zwei Jahre dauernden Beobachtung der Indianer konnte *Bogardus* dann nachprüfen, daß die Gewichtszunahme signifikant negativ mit dem Grad des Energieumsatzes korrelierte. *Bogardus* kommt daraus zu dem Schluß: „A low metabolic rate is a risk factor of obesity.“

Eine umfassende Studie zum Einfluß des individuellen Energieumsatzes auf die Entwicklung von Übergewicht demonstrierte Xavier Pi-Sunyer (M. D., Professor of Clinical Medicine, Columbia University, Director, Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York, N. Y.). Er prüfte die Verbindung zwischen Fettverteilung und postprandialer sowie bewegungsinduzierter Thermo- genese (PTH, ETH). Eine Gewichtszunahme, so stellt der Referent fest, beträfe sowohl den Fettanteil als auch die fettfreie Körpermasse (LBM). Vergleicht man schlanke und übergewichtige Personen gleichen Körpergewichts, so ergibt sich:

	Schlanke	Übergewichtige
Fettanteil	10 %	30 %
LBM	85 %	67 %
Gewicht	95 kg	96 kg

Die Messung des Ruheumsatzes (RMR) ergab, daß dieser bei den Schlänen signifikant ($p < 0,05$) größer war als bei den Übergewichtigen, unter körperlicher Belastung hingegen zeigt sich kein Unterschied mehr. Dennoch zeigen die Schlänen eine größere PTH als auch ETH. Da sich aus diesen Untersuchungen ergeben hatte, daß die LBM bei der vergleichenden Beurteilung des Energieumsatzes unbedingt mitberücksichtigt werden muß, führte Pi-Sunyer umfangreiche weitere Untersuchungen an einem definierten Kollektiv durch.

	Schlanke	Übergewichtige
LBM (kg)	64	63
Gewicht (kg)	74	90
% Fett	12,8	19,6
BW	24	29

RMR und $\dot{V}O_2$ (ml/min) waren bei beiden Gruppen gleich, berücksichtigt man aber das Körpergewicht, d. h. O_2 -Umsatz bezogen in ml/kg/min bei den Übergewichtigen, so liegt dieses mit 3,19 signifikant unter den Werten der Schlänen (3,88). Dies bedeutet aber, daß bei der Beurteilung thermogenetischer Größen die Einteilung und Beurteilung der Gruppen nach starren Parametern zu Fehlinterpretationen führt.

Die PTH war bei individuell ausgesuchten Gruppen und den passenden Kontrollen bei den Übergewichtigen nach einer Testmahlzeit (750 kcal) – wie nachfolgende Tabelle zeigt – deutlich vermindert.

Energieumsatz (EU): Ruhe (kcal/3 h) nach Bewegung Erholungsphase			
Schlanke	53	67	27
Übergewichtige	26	24	4

Wurde die Testmahlzeit vor bzw. nach körperlicher Bewegung eingenommen, so ergab sich das folgende Bild:

EU (kcal/3 h)	vor Bewegung	nach Bewegung
Schlank	67	57
Übergewichtige	24	36

Auffälligstes Merkmal ist, daß es zu einer Zunahme der Thermogenese bei Übergewichtigen, nicht aber bei den Schlanken kommt, wenn die Testmahlzeit nach körperlicher Bewegung eingenommen wurde. Bei Schlanken hingegen ist eher eine Tendenz zur Verringerung der Thermogenese zu erkennen. *Pi-Sunyers* Untersuchungen zeigen zwei wesentliche Aspekte auf:

1. Es gibt interindividuelle deutliche Schwankungen der PTH und ETH, die als Prädisposition zum Übergewicht angesehen werden können.
2. Bei vergleichender Untersuchung schlanker und übergewichtiger Probanden muß eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter wie fettfreie Körpermasse, Gesamtkörperfett, Körpergewicht u. a. berücksichtigt werden, da sonst kaum Vergleiche mit anderen Untersuchungen möglich sind.

In der Konsequenz bedeuten diese Ergebnisse aber erneut, daß besonders der Übergewichtige mit reduzierter Thermogenese zeit seines Lebens eine Reduktion seiner täglichen Energiemenge vornehmen muß, wenn er sein angestrebtes Ziel, das Normalgewicht, langfristig halten will. Die Schwierigkeit, das einmal reduzierte Körpergewicht zu halten, wird auch aus einer Umfrage des Gallup-Instituts von 1985 deutlich. 16 % aller befragten US-Amerikaner gaben an, sich diätetisch zu ernähren, weitere 15 % legten einmal im Monat einen Diättag ein. 46 % der Frauen und 27 % der Männer versuchen dadurch abzunehmen. Zahlen, die den Erfolg solcher Bemühungen belegen könnten, gibt es bisher nicht. Sicher ist jedoch, daß die meisten der Befragten diese Reduktionsdiät nicht zum ersten Mal vornahmen. Die Auswirkungen und den Verlauf eines stetigen Ab- und wieder Zunehmens, auch *Jo-Jo-Syndrom* oder *Cycling* genannt, hat *Kelly D. Brownell* (Ph. D., Professor, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania) bei verschiedenen Gruppen untersucht.

Der mittlere Gewichtsverlust betrug im ersten Abnahmzyklus 12 kg, im zweiten Zyklus 10 kg. Der mittlere tägliche Verlust lag im ersten Zyklus bei 0,5 kg, im zweiten Zyklus bei 0,38 kg. Um den Vorgängen bei diesem „Cyclisieren“ nachzugehen, hat *Brownell* eine Gruppe von Sportlern (Ringer) untersucht, die „berufsmäßig“, d. h. wegen der Sportart cyclisieren müssen. Eine Gruppe von Ringern (von *Brownell* als Cycler bezeichnet) muß vor dem Kampf jeweils stark abnehmen, um in einer niedrigeren Gewichtsklasse antreten zu können, eine andere Gruppe (Non-Cycler) braucht dies nicht, da sie das jeweilige Klassengewicht problemlos halten kann. Bei den Cyclern ergibt sich eine wöchentliche Schwankung von 3-10 kg. Ursache ist nach Ansicht *Brownells* eine geringere Thermogenese bei den Cyclern, die sich in einem signifikant erniedrigten Grundumsatz gegenüber den Non-Cyclern zeigt. Die langfris-

stige Folge dieses Cyclings ist, wie *Brownell* darstellte, eine deutliche Zunahme der Morbidität der koronaren Herzkrankheit (KHK). Diese Beobachtungen werden durch die Ergebnisse der *Framingham*-Studie belegt, bei der man bei Auswertung unter Berücksichtigung des Cyclings zu dem folgenden Resultat kam: Je größer die Schwankungen des Körpergewichts, desto größer die KHK-Morbidität.

Für *Brownell* bedeutet dies in der Konsequenz, daß der Vorgang der Erhaltung des Körpergewichts, der bei Übergewichtigen häufig von Phasen der Resignation (Ernährungsfehler) begleitet, wieder zu Rückfällen (Gewichtszunahme) führt, zur besseren Beobachtung und Führung der Betroffenen in kleine Teilbereiche zergliedert werden muß. Diätfehler, die oft nicht zu vermeiden sind, müssen durch den Übergewichtigen ohne Auslösen einer Resignation verarbeitet werden können. Das heißt, der Übergewichtige muß mit den kurzfristigen Ernährungsfehlern umzugehen lernen, um aus der üblichen Kette der „Cycler“ Lapse – Relapse – Collapse auszubrechen und die langfristig erfolgreiche Reihenfolge Lapse – Relapse – Lapse zu erlernen.

Für den Therapeuten bedeutet dies aber auch, daß er den Übergewichtigen begleiten muß und seine „Relapse-Schwelle“ durch konsequente Beratung anheben muß, um so den Kollaps, d. h. die Rückkehr zum Ausgangsübergewicht, zu vermeiden.

Der zweite Teil des Symposiums war den molekularbiologischen Aspekten des Übergewichts gewidmet. *M. R. C. Greenwood* (Ph. D., John Guy Vassar Professor and Chair of Biology, Department of Biology, Vassar College, Poughkeepsie, New York) referierte über genetische Grundlagen der Fettspeicherung. An genetisch fetten Ratten wurden verschiedene Parameter dieser Fettspeicherung untersucht. Die eigentliche Kontrolle der Speicherung scheint über die Aktivität des Enzyms Lipoproteinlipase (LPL) zu laufen. Das heißt, die LPL-Aktivität entscheidet mit über die Quantität der Speicherung. Isoliert man die Fettzellen fetter und schlanker Ratten, so findet man in den Fettzellen der fetten Ratten eine um das 26fache größere LPL-Aktivität als in den Fettzellen der schlanken Tiere. Dies bedeutet, daß eine genetisch determinierte Prädisposition zum Übergewicht auch in der interindividuellen LPL-Aktivität liegen kann.

Sind zwei Tiere gleich schwer, haben aber aufgrund unterschiedlicher LPL-Aktivität eine unterschiedliche Fettmasse, so bedeutet dies, daß bei dem fetteren Tier, im Vergleich zu dem Tier mit geringerer Fettmasse, andere fettfreie Gewebe schlechter versorgt werden. Daraus resultiert dann, so *Greenwood*, eine kompensatorische Hyperphagie und eine weitere ineffiziente Einspeicherung der Energieträger in die Fettzellen. Dies bedeutet, die fette Ratte ist trotz gleichen Körpergewichts (höhere Fettmasse) kleinwüchsiger, weil die fettfreie Körpermasse schlechter versorgt wird.

Eine mögliche hormonelle Kontrolle der LPL-Aktivität demonstrierte *Greenwood* an einem ebenso aufwendigen wie trickreichen Experiment. Trächtige und nichtträchtige Ratten aus genetisch fetten und nichtfetten Stämmen mußten täglich drei Stunden schwimmen. Die nichtträchtigen Ratten verlieren durch das Schwimmen Gewicht durch Fettverlust, und es zeigt sich eine deutliche Abnahme der LPL-Aktivität. Bei trächtigen

Ratten jedoch zeigt sich kein Fettverlust sowie ein Anstieg der LPL-Aktivität. *Greenwood* folgert daraus:

1. Die regionale Kontrolle der Fettspeicherung steht unter der Kontrolle der Reproduktionshormone.
2. Die LPL-Aktivität ist während der Schwangerschaft reziprok geregelt.
3. Störungen der hormonellen Kontrolle der LPL-Aktivität können zur Entwicklung von Übergewicht führen.

Die *Regulation* der Fettspeicherung wird, wie *Greenwood* weiter ausführte, gewebespezifisch durch die LPL geregelt. Dies kann sowohl durch die Expression des Enzyms als auch durch direkte hormonelle Beeinflussung der Aktivität (Insulin, Steroidhormone) geschehen. Die Ursache des Übergewichts, eine gesteigerte LPL-Aktivität, kann also entweder Folge eines posttranskriptionellen „Irrtums“ sein oder aber in einer hormonellen Fehlsteuerung liegen.

Den zellulären Aspekten des Übergewichts galten die Untersuchungen von *Gerard Ailhaud* (Ph.D., Professor of Biochemistry, Head of the Laboratory, Biology of Adipose Tissue Development, University of Nice, Nice, France), der einleitend deutlich machte, daß die Bildung neuer Fettzellen einen irreversiblen Vorgang darstellt, der bei jedem Menschen stattfindet. Die Targetzellen, von denen die Differenzierung in reife Fettzellen ausgeht, sind die sogenannten Dermont-Zellen. Als erstes Zeichen einer Differenzierungsinduktion kommt es zu einem Anstieg der RNA der LPL. Da sich die Differenzierungsmarker auch bei alten Ratten nachweisen ließen, geht der Referent davon aus, daß grundsätzlich in jedem Alter eine Bildung neuer Fettzellen möglich ist. Dabei läuft der mitogene Stimulus, so *Ailhaud*, über Arachidonsäure und Prostaglandine unter Einschaltung von second messengers (cAMP), Hormonen (z. B. T_3 , PG_{12}) als auch Enzymen (GPDH).

Eine Vertiefung der angeschnittenen Problematik nahm *Bruce Spiegelmann* (Ph. D., Associate Professor of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) vor, der das Vorkommen von „Markern“ bei Adipozyten unterschiedlicher Ratten demonstrierte.

So kommt z. B. Adipsin und ein Faktor D, der spezifisch durch Fettzellen gebildet wird und in die Regulation der LPL-Aktivität involviert ist, bevorzugt bei übergewichtigen Tieren vor. Adipsin selbst kann über eine Beeinflussung der Genexpression verschiedener Enzyme des Fettstoffwechsels zur Entwicklung des Übergewichts beitragen.

Die molekularbiologischen Untersuchungen haben einmal mehr gezeigt, daß es umstritten eine genetische Disposition zum Übergewicht gibt, die auf teilweise bereits identifizierten Genabschnitten liegt. Es stellt sich somit die zwingende Frage, ob es demzufolge auch ein individuelles Körpergewicht gibt, auf das sich der einzelne trotz aller Bemühungen immer wieder einpendeln wird. Diese sogenannte „Set-point“-Theorie war Gegenstand des Referates von *Jules Hirsch* (M.D., Professor and Senior Physician, The Rockefeller University, New York, New York).

So nimmt *Hirsch* im Sinne eines Regelkreises Sensoren und Stellglieder des Setpoints an, die, miteinander verbunden, die gespeicherten Kalorien mit dem zu erhaltenden Setpoint vergleichen und so eine zentrale Regulie-

nung der Energiezufuhr und -verwertung bewirken. Daß die Gesamtenergiezufuhr bei jedem Individuum streng kontrolliert ist, belegt Hirsch an den individuell signifikanten Korrelationen zwischen Ruheumsatz und fettfreier Körpermasse sowie Energieumsatz und fettfreier Körpermasse. Neben den individuellen Variabilitäten der – teilweise genetisch festgelegten – Stellglieder des Setpoints (z. B. hormonelle Kontrolle, LPL-Aktivität, Fettzelldifferenzierung, Thermogenese) scheint ein weiterer Parameter, die Appetitregulation, einen wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung von Übergewicht zu haben und in den Regelkreis eingeschlossen zu sein.

Der folgende Referent *Gerald P. Smith* M.D., Professor of Psychiatry (Behavioral Science), Department of Psychiatry, Cornell University, Medical College, New York Hospital Cornell-Medical Center, White Plains, New York) formulierte hierzu drei Fragen:

1. Wodurch wird die individuelle Nahrungszusammenstellung kontrolliert?
2. Welches Signal bewirkt, daß eine Mahlzeit beendet wird?
3. Gibt es Rezeptoren oder Vorgänge innerhalb des Gastrointestinaltraktes, die Nahrungszusammensetzung und Sättigungsgefühl steuern?

Zur Klärung dieser Fragen verwendete *Smith* Ratten, bei denen eine verschließbare Magenfistel nach außen gelegt war. Blieb die Fistel geöffnet, so hörten die Tiere nicht auf zu fressen. Wird eine Füllung des Darms mit einer Lösung aus mittelketten Fettsäuren vorgenommen, so stellen die Tiere das Fressen ein, nicht jedoch, wenn die Darmfüllung mit physiologischer Kochsalzlösung oder aber eine Infusion der Fettsäurelösung in die Portalvene erfolgt. Führt man beim Menschen eine Fettinfusion in das Ileum durch, so kommt es auch hier zu einer Reduktion der Mahlzeitdauer und -menge mit einer typischen Latenz zwischen Infusionsende und Mahlzeitende. Verantwortlich hierfür scheint das Hormon Cholecystokinin (CCK) zu sein, welches nach Darmfüllung freigesetzt wird und über eine Reduktion der Zufuhr den Füllungszustand kontrollieren kann. Wird CCK i.v. verabreicht, so resultiert eine verringerte Nahrungsaufnahme. Die Wirkung des CCK wird dabei über den gastralen Zweig des Nervus Vagus vermittelt, der afferente, d.h. sensorische Informationen vom Magen weiterleitet. Füllung des Magens und CCK-Sekretion reduzieren die Nahrungsaufnahme und das Hungergefühl. CCK-Sekretion allein zeigt diesen Effekt nicht. Ursache dieses Zusammenspiels scheinen die im Pylorus liegenden CCK-Rezeptoren zu sein. Blockiert man diese Rezeptoren mit einem Antagonisten, so kommt es zu einer Zunahme der Nahrungszufuhr.

Durch den postprandialen CCK-Anstieg wird demnach ein Sättigungsgefühl bewirkt und die Nahrungszufuhr beeendet. Das hierbei auch psychogene Faktoren eine Rolle spielen, zeigen die Untersuchungen an Bulimikern. Der auf eine Testmahlzeit folgende CCK-Anstieg im Blut wird bei Bulimikern nicht beobachtet, wohl aber bei ehemaligen, d.h. erfolgreich therapierten Patienten.

Den Abschluß bildet *Barry E. Levin* (M.D., Professor of Neurosciences, Department of Neurosciences, New Jersey Medical School; Newark, New Jersey), der demonstrierte, daß auch die Regulation von Hunger- und Sättigungsgefühlen, die über hypothalamische Zentren gesteuert werden,

durch angeborene Defekte verändert sein kann und damit zur Entwicklung der Adipositas beiträgt. Eine solche Störung kann in der Sensibilität der hypothalamischen Zentren gegen Reize des sympathischen Nervensystems liegen. Damit aber ist ein Verbindung zwischen zentralen und peripheren Regulationsvorgängen des Energiestoffwechsels über das sympathische Nervensystem hergestellt. Hier müssen weitere Forschungen zeigen, inwieweit die individuelle variable Energiezufuhr und Utilisation innerhalb eines komplexen Regelkreises liegt, von dem wir bisher nur einige wenige Stellglieder kennen.

Mit diesem Vortrag ging eine Präsentation zu Ende, die auf höchstem Niveau aktuelle Ergebnisse zur Ursachenforschung der Adipositas dargestellt hatte. Faßt man die Ergebnisse noch einmal zusammen, so läßt sich festhalten:

Die Ursachen des Übergewichts sind auch genetisch determiniert. Vorsichtige Schätzungen gehen davon aus, daß in 25 % der betroffenen Fälle eine solche Determinierung vorliegt.

Diese Determinierung kann sowohl Variabilitäten der Thermogenese, verschiedener Enzymaktivitäten oder aber unterschiedliche Sensibilitäten des sympathischen Nervensystems betreffen.

Da ein Setpoint, d.h. ein individuelles mittleres Gewicht, offensichtlich durch solche genetisch determinierte Variablen vorgegeben sein kann, ist es erforderlich, wegen der unstreitbaren Gesundheitsschädlichkeit des Übergewichts diese Variablen bei den therapeutischen Überlegungen des Übergewichts zu berücksichtigen. Dies um so mehr, da ein stetiges Auf und Ab des Körpergewichts ein zusätzliches Riskio darstellt.

In der Konsequenz bedeuten die Ergebnisse dieses Symposiums für die Therapie, daß eine langfristig anglegte Umstellung des Ernährungsverhaltens notwendig ist, um so auch die nach Gewichtsreduktion weiter bestehenden Dispositionsfaktoren des Übergewichts zu berücksichtigen.