

Diplomarbeit

**Detektion metabolischer Risikofaktoren unter besonderer
Berücksichtigung der Suchtentwicklung in der
Frühentstehung juveniler Adipositas**

eingereicht von

Barbara Blaschitz

Mat.Nr.: 0211849

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an dem

**Klinischen Institut für medizinische und chemische
Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. med. Harald Mangge

Graz, am 07.05.2009

Barbara Blaschitz

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.05.2009

Barbara Blaschitz

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit – vor allem in Hinblick auf die Vermeidung einer ausufernden Verwendung von Pronomen – habe ich mich dazu entschlossen, alle geschlechtsbezogenen Wörter nur in eingeschlechtlicher Form – der deutschen Sprache gemäß zumeist die männliche – zu verwenden. Selbstredend gelten alle Bezeichnungen gleichwertig für Frauen.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich bei der Durchführung meiner Diplomarbeit sowie der Bewältigung meines Studiums unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Univ. Prof. Dr. med. Harald Mangge für die gewissenhafte Betreuung meiner Arbeit und für die Möglichkeit im Rahmen meines Studiums an klinischer Forschung aktiv teilzunehmen.

Weiters gilt mein Dank Frau Kerstin Hingerl, welche mir mit ihren labortechnischen Fertigkeiten immer zur Seite stand und Herrn Mag. Karl Koschutnig, der mir einen Einblick in die Arbeit mit dem funktionellen MRT ermöglichte.

Weiters danke ich meinem Kommilitonen Philipp, der mir beim Verfassen dieser Arbeit mit hilfreichen Tipps zur Seite stand.

Ich danke ebenfalls meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich während meines Studiums auf verschiedenen Wegen unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern, Astrid und Josef Blaschitz, und meinem Bruder Mag. Dr. Martin Gauster, bedanken, ohne deren emotionale und finanzielle Unterstützung meine Ausbildung nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

Weltweit, vor allem in den westlichen Industrieländern, kam es in den letzten Jahren zu einer rapiden Zunahme von Übergewicht und Adipositas unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Das dies immer mehr zum Problem auch unseres Gesundheitssystems wird, ist abzusehen, wenn man die Folgen juveniler Adipositas bedenkt.

Diese Diplomarbeit gewährt einen Überblick über Definition, Epidemiologie, Ursachen, Pathogenese auf endokrinologischer Ebene und Folgeerkrankungen der juvenilen Adipositas. Der praktische Teil wurde im Rahmen von STYJOBS (STyrian Juvenile Obesity Study) durchgeführt. Es wurden 11 adipöse und 11 normalgewichtige Jugendliche im Alter von 15-25 Jahren untersucht. Wir führten eine Blutanalyse, eine Erhebung von Adipositas relevanten Anamnesedaten und eine Lipometrie durch. Dies diente dazu, verschiedene Parameter für die juvenile Adipositas zu finden, welche sich signifikant in beiden Gruppen unterschieden. Weiters wurde ein funktionelles MRT (3Tesla) veranlasst, was unterschiedliche Sättigungsmuster auf Nahrungsreize (hochkalorische, niedrigkalorische Nahrungsmittel und neutrale Bilder) in den beiden Gruppen zeigen sollte. Die Annahme war, dass vor allem Abbildungen von hochkalorischen Nahrungsmitteln über eine gesteigerte Dopaminausschüttung im „Belohnungssystem“ zu einer Aktivitätserhöhung im Bereich des mesolimbischen Systems führen würden.

Die Ergebnisse: In der Blutanalyse zeigte sich in der Gruppe der Übergewichtigen das HDL-Cholesterin vermindert, das Leptin und das hs-CRP erhöht, welche direkte Marker für die Entstehung einer Atherosklerose darstellen. In der Auswertung der Anamnesedaten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer bereits bestehenden Adipositas in der Familie, einer Adipositas der Mutter in der Schwangerschaft und der Stilldauer. Weiters konnte gezeigt werden, dass adipöse Jugendliche eine erhöhte WHT und WHTR aufwiesen, welche ebenfalls als kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten. In der Lipometrie zeigte sich vor allem eine stammbetonte Fettsucht bei den untersuchten adipösen Jugendlichen. Das fMRI brachte zwar bei der Auswertung der Bilder hochkalorischer Nahrungsmittel, in der Gruppe der Adipösen, nicht die erwartete Aktivierung im mesolimbischen System, dafür zeigte sich eine vermehrte Aktivität im Temporallappen. Man weiß, dass der Temporallappen sehr eng mit dem mesolimbischen System in Verbindung steht, was bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte. Die genaue Bedeutung im Zusammenhang von Sucht und juveniler Adipositas bleibt bis dato aber noch nicht vollständig geklärt.

Abstract

The prevalence of juvenile overweight and obesity has actually increased worldwide, particularly in the industrial developed countries. Facing the consequences of this epidemic disease, it is obviously getting a big problem for any health care system.

Goal: This diploma thesis gives an overview of the definition, epidemiology, causes, endocrinal pathogenesis and consequences of juvenile obesity and shows data obtained in the course of STYJOBS (STyrian Juvenile Obesity Study) in which we examined 11 obese and 11 lean adolescents in the age of 15-25. Therefore we took blood samples, documented the obesity-relevant anamnesis and measured the body fat composition. We tried to figure out any parameters that are different between obese and normal weight adolescents within the same age. Furthermore we applied functional magnetic imaging (fMRI) to study the cerebral responses of the adolescents while watching various coloured photographs. We presented images from three categories: high-calorie foods, low-calorie foods and not dining-related utensils. Our working hypothesis supposed the group of obese adolescent to show cerebral activity in the mesolimbic dopamine system, which is likely to be the centre of the reward system.

Results: Laboratory analysis showed that obese adolescents had lower blood levels of high density cholesterol and higher leptin and high-sensitive-CRP levels. The anamnestic data evidenced that a positive family history of obesity, obesity in pregnancy and the duration of breast feeding are linked to juvenile obesity. Furthermore we proofed that obese adolescents had a higher WHT (waist to hip relation) and WHRT (waist to height relation), which is known to be a cardiovascular risk factor. The results of the body fat composition measurement showed in the group of the obese adolescents an increased subcutaneous fat mass especially at the torso. In the fMRI we found no significant activation in the mesolimbic dopamine system yielded by high calorie foods. But we found a high cerebral activation in the temporal lobe during stimulation with high calorie foods. The temporal lobe is known to be connected tightly with the mesolimbic system and it has been shown previously that there is an increasing activation in the temporal lobe during stimulation with high calorie foods. Nevertheless the connection between obesity and addiction still remains vague.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Juvenile Adipositas	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Ätiologie	6
1.1.3.1 Endogene Entstehungsfaktoren	6
1.1.3.2 Exogene Entstehungsfaktoren	8
1.1.4 Physiologische Regelsysteme	12
1.1.4.1 Regelkreis der Gewichtsregulation	12
1.1.4.2 Die Fettzelle	14
1.1.5 Folgen juveniler Adipositas	19
1.1.5.1 Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ2	19
1.1.5.2 Störungen des Lipidhaushaltes	20
1.1.5.3 Hypertonie	20
1.1.5.4 Metabolisches Syndrom	21
1.1.5.5 Orthopädische Folgen	22
1.1.5.6 Endokrinologische Veränderungen	22
1.1.5.7 Psychische Belastung	23
1.2 Adipositas und Sucht	23
1.2.1 Definition von Sucht und Abhängigkeit	23
1.2.2 Die Rolle des Dopamins in der Suchtenstehung	24
2 Material und Methoden	27
2.1 Blutprobenentnahme	27
2.2 Datenerhebung mittels Fragebogen	27
2.3 Lipometrie	28
2.4 Statistische Auswertung	30
2.5 fMRI	30
3 Ergebnisse	34
3.1 Laborergebnisse	34
3.2 Auswertung des Fragebogens	38
3.3 Lipometrie	40
3.4 fMRI (55)	42
3.4.1 Gruppenvergleich: Adipöse gegen Kontrolle	42
3.4.2 Gruppenvergleich: Kontrolle gegen Adipöse	46
4 Diskussion	50
5 Literaturverzeichnis	58
Anhang – Fragebogen	62
Curriculum vitae	63

Abkürzungen

STYJOBS: STYrian Juvenile Obesity Study

BMI: Body mass index

BMI SDS: Body mass index „Standard Deviation Scores“

POMC: Proopiomelanocortin

MSH-Peptide: Melanozyten-stimulierendes Hormon

CART: Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript

NPY: Neuropeptid-Y

AGRP: Agouty-Related-Peptide-Gene

TRH: Thyroid releasing hormone

TSH: Thyroid stimulating hormone

TNF α : Tumor necrosis factor α

IRS-1: Insulin receptor substrate 1

PAI-1: Plasminogenaktivator-Inhibitor-1

t-PA: tissue Plasminogen activator

u-PA: urokinase Plasminogen activator

IL-6, IL-8: Interleukin-6, Interleukin-8

hs-CRP: hoch-sensitives C-reaktives Protein

AT1-Rezeptor: Angiotensin-1-Rezeptor

CETP: Cholesterinester-Transfer-Protein

HDL: high density lipoprotein

LDL: low density lipoprotein

11 β -HSD1: 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

HOMA: „Homeostasis Model Assesment“

AST: Aspartat-Aminotransferase

ALT: Alanin-Aminotransferase

GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase

WHR: waist to hip ratio

WHTR: waist to height ratio

fMRI: funktionelle Magnetresonanztomographie

SMA: supplementary motor area

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung juveniler Adipositas in den USA (9)	4
Abbildung 2: BMI österreichischer Schulkinder (Ost: Wien, Burgenland, Ober- und Niederösterreich; Süd: Steiermark, Kärnten; West: Vorarlberg, Tirol, Salzburg) (10)	5
Abbildung 3: BMI von österreichischen Berufs- und AHS-Schülern(15-19 J.) getrennt nach Geschlecht (10)	5
Abbildung 4: Vergleich der wünschenswerten Lebensmittelverzehrsmengen mit tatsächlichen Verzehrdaten bei österreichischen Schulkindern (17)	10
Abbildung 5: Vergleich der wünschenswerten Lebensmittelverzehrsmengen mit tatsächlichen Verzehrdaten bei österreichischen Lehrlingen (17)	11
Abbildung 6: Die Fettzelle und ihre Sekretionsprodukte	15
Abbildung 7: Entstehungsfaktoren des metabolischen Syndroms (34)	21
Abbildung 8: Bilder hochkalorischer Nahrungsmittel (61)	33
Abbildung 9: Bilder niedrigkalorischer Nahrungsmittel	33
Abbildung 10: neutrale Bilder (61)	33
Abbildung 11: Serum-HDL in mg/dl im Gruppenvergleich	34
Abbildung 12: Leptin in ng/ml im Gruppenvergleich	36
Abbildung 13: hs-CRP in mg/l im Gruppenvergleich	37
Abbildung 14: BMI-sds im Gruppenvergleich	38
Abbildung 15: WHR im Gruppenvergleich	39
Abbildung 16: WHTR im Gruppenvergleich	39
Abbildung 17: aktive Areale bei hochkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt) (55)	42
Abbildung 18: aktive Areale bei hochkalorischer > niedrigkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)	43
Abbildung 19: aktive Areale bei niedrigkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt) (55)	44
Abbildung 20: aktivierte Areale bei niedrigkalorischer > hochkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)	45
Abbildung 21: aktive Areale bei hochkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt) (55)	46
Abbildung 22: aktive Areale bei hochkalorischer > niedrigkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt)	47
Abbildung 23: aktive Areale bei niedrigkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt) (55)	48
Abbildung 24: aktivierte Areale bei niedrigkalorischer > hochkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Perzentile für den BMI bei Jungen im Alter von 6-18 Jahren (modifiziert nach Wabitsch et al 2005).....	2
Tabelle 2: Perzentile für den BMI von Mädchen im Alter von 6-18 Jahren (modifiziert nach Wabitsch et al. 2005)	3
Tabelle 3: Auswertung der Lipometriemesspunkte.....	41

1 Einleitung

1.1 Juvenile Adipositas

1.1.1 Definition

Eine Adipositas liegt vor, sobald die Gesamtkörperfettmasse über einer definierten, altersentsprechenden Grenze kritisch erhöht ist. Während bei der Adipositas die Fettmasse zur Definition herangezogen wird, spricht man von Übergewicht sobald das körperhöhenbezogene Körpergewicht ein bestimmtes Limit übersteigt (1).

Zum Screening von Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat sich der BMI (Body mass index) durchgesetzt (1). Er wird mittels folgender Formel berechnet:

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

Die Altersveränderungen des BMI entsprechen relativ genau den Veränderungen der Körperfettmasse bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum (2). Weiters wurde gezeigt, dass die Identifizierung von therapiebedürftigen, adipösen Kindern und Jugendlichen durch die Bestimmung des BMI mit hoher Spezifität bei geringer Sensivität erreicht werden kann (3). So wird unter anderem aus diesen Gründen sowohl von der „International Obesity Task Force“(IOTF), als auch von der „European Childhood Obesity Group“(ECOG) die Anwendung des BMI zum Screening von Übergewicht und Adipositas im Jugendalter empfohlen (1).

BMI Referenzwerte

Um die BMI-Werte von Kindern und Jugendlichen vergleichen zu können wird eine BMI-Perzentilenkurve erstellt. Diese setzt sich aus BMI-Querschnittsdaten von Kindern und Jugendlichen einer Region zusammen. Die Perzentile gibt an, welcher Prozentsatz der gleichaltrigen Kinder und Jugendlichen einen geringeren BMI-Wert aufweisen (1). Die Perzentilenberechnung erfolgt mittels der LMS-Methode, welche von Cole 1990 beschrieben wurde (4).

L= Lambda (Box-Cox-Powertransformation)

M= der Median

S= Sigma (Variationskoeffizient)

Durch die altersentsprechenden Parameter L, M und S wird die Berechnung jeder beliebigen Perzentile ermöglicht. Diese Methode dient weiters zur Berechnung von „Standard Deviation Scores“, welche vor allem zum Einsatz kommen, wenn die BMI-Werte im untersten bzw. im obersten Bereich liegen. So geben diese Werte an, um ein Wie-Vielfaches einer Standardabweichung ein individueller BMI bei spezifischem Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des BMI-Medianwertes liegen. Der SDS wird wie folgt berechnet (1):

$$SDS = [BMI/M(t)]^{L(t)-1/L(t)} S(t)$$

Beispiel: Ein 16-jähriges Mädchen mit einem BMI von 37,11 (Körpergröße: 160cm, Körpergewicht 95kg) hätte laut dieser Formel einen SDS von: **+3,27**

Alters- und geschlechtsspezifische L-, M- und S-Werte können aus den folgenden Tabellen entnommen werden und werden dann in die oben erwähnte Formel eingesetzt.

Tabelle 1: Perzentile für den BMI bei Jungen im Alter von 6-18 Jahren

Alter(Jahre)	L	S	P3	P10	P25	P50(M)	P75	P90	P97	P99,5
6	-1,92	0,10	13,18	13,79	14,51	14,45	16,59	17,86	19,44	21,92
7	-1,92	0,11	13,23	13,88	14,64	15,66	16,92	18,34	20,15	23,07
8	-1,91	0,11	13,37	14,07	14,90	16,01	17,40	19,01	21,11	24,26
9	-1,87	0,12	13,56	14,31	15,21	16,42	17,97	19,78	22,21	26,55
10	-1,83	0,13	13,80	14,60	15,57	16,89	18,58	20,60	23,35	28,35
11	-1,77	0,14	14,11	14,97	16,00	17,41	19,24	21,43	24,45	30,11
12	-1,72	0,14	14,50	15,41	16,50	17,99	19,93	22,25	25,44	31,38
13	-1,66	0,14	14,97	15,92	17,06	18,62	20,62	23,01	26,28	32,08
14	-1,61	0,14	15,50	16,48	17,65	19,26	21,30	23,72	26,97	32,61
15	-1,55	0,14	16,04	17,05	18,25	19,89	21,95	24,36	27,53	32,96
16	-1,49	0,13	16,57	17,60	18,83	20,48	22,55	24,92	27,99	33,11
17	-1,44	0,13	17,08	18,13	19,38	21,04	23,10	25,44	28,40	33,24
18	-1,39	0,13	17,56	18,63	19,89	21,57	23,61	25,91	28,78	33,19

Tabelle 2: Perzentile für den BMI von Mädchen im Alter von 6-18 Jahren

Alter(Jahre)	L	S	P3	P10	P25	P50(M)	P75	P90	P97	P99,5
6	-1,62	0,11	12,92	13,59	14,37	15,39	16,63	17,99	19,67	22,28
7	-1,66	0,12	12,98	13,69	14,52	15,62	16,98	18,51	20,44	23,48
8	-1,64	0,12	13,16	13,92	14,82	16,03	17,53	19,25	21,47	25,19
9	-1,58	0,13	13,38	14,19	15,17	16,48	18,13	20,04	22,54	26,69
10	-1,51	0,14	13,61	14,48	15,53	16,94	18,72	20,80	23,54	28,17
11	-1,43	0,14	13,95	14,88	15,99	17,50	19,40	21,61	24,51	29,36
12	-1,36	0,14	14,45	15,43	16,60	18,19	20,18	22,48	25,47	30,47
13	-1,30	0,14	15,04	16,07	17,30	18,94	20,98	23,33	26,33	31,26
14	-1,25	0,14	15,65	16,71	17,97	19,64	21,71	24,05	27,01	31,72
15	-1,20	0,14	16,18	17,26	18,53	20,22	22,28	24,59	27,45	31,86
16	-1,16	0,13	16,60	17,69	18,96	20,64	22,67	24,91	27,65	31,79
17	-1,11	0,13	16,95	18,04	19,31	20,96	22,95	25,11	27,72	31,61
18	-1,07	0,12	17,27	18,36	19,62	21,25	23,19	25,28	27,76	31,42

Aufgrund der Perzentilenberechnung spricht man bei einem BMI zwischen der 90.-97. Perzentile von Übergewicht und >97. Perzentile von Adipositas (5,6). Diese Perzentile gehen bei jungen Erwachsenen direkt in die Definition der Grenzwerte des BMI im Erwachsenenalter über ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2 = \text{Übergewicht}$ und $BMI > 30 \text{ kg/m}^2 = \text{Adipositas}$) (1).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat in den letzten Jahren vor allem in den Industriestaaten massiv zugenommen. Während Übergewicht und Adipositas in der westlichen Welt in allen sozioökonomischen Schichten vorkommt, zeigt sich in den „dritte Welt Ländern“ ein erhöhtes Risiko für Übergewicht vor allem bei Jugendlichen und Kindern mit westlichem Lebensstandard. Dies ist wahrscheinlich durch die Übernahme des westlichen Ernährungsstils zu erklären (7).

Adipositas in den USA

In den USA ist die Prävalenz der Adipositas sowohl unter den Erwachsenen als auch im Kindes- und Jugendalter weltweit am Höchsten.

Die Ergebnisse der von 1999-2002 durchgeführten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), in welcher Größe und Gewicht von Jugendlichen bestimmt wurden, zeigt, dass 16% der amerikanischen Kinder und Jugendlichen im Alter von 6-19 Jahren übergewichtig sind (8). Die Ergebnisse von 2003-2004 zeigen eine deutliche Zunahme des Übergewichts in diese Altersgruppe (siehe Abbildung 1)(9).

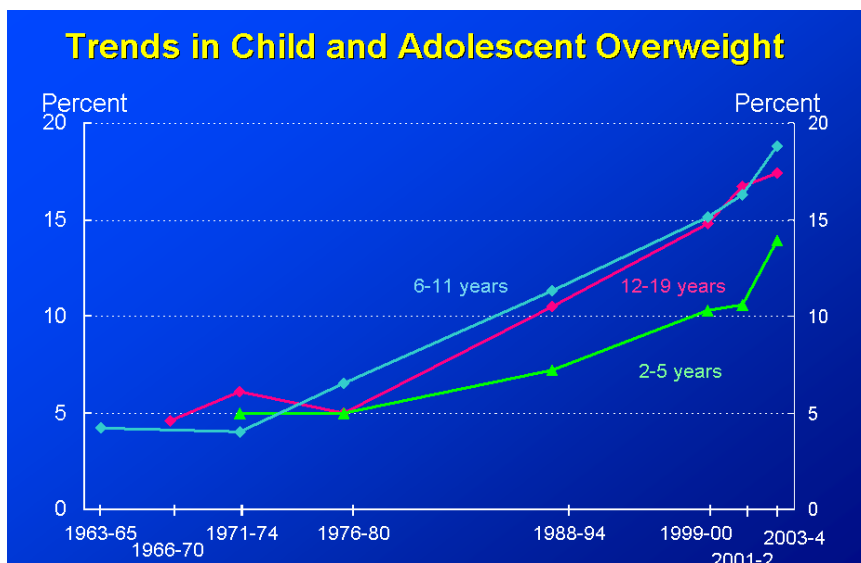


Abbildung 1: Entwicklung juveniler Adipositas in den USA (9)

Adipositas in Österreich

Die 1991 begonnene Studie zum Ernährungsstatus der Österreicher ÖSES (Austrian Study on Nutritional Status, ASNS) zeigt den Ernährungszustand verschiedener Altersgruppen in Österreich. Hierzu wurde unter anderem der BMI von Schulkindern, Berufs- bzw. AHS-Schülern und Erwachsenen bestimmt. Der Ernährungsbericht von 2008 zeigt einen hohen Anteil an übergewichtigen Personen aller Altersklassen. Auffallend war auch das starke Ost-West-Gefälle, welches zeigte, dass im Osten Österreichs die Adipositas ein größeres Problem darstellt als im Westen. Folgende BMI Werte wurden für Kinder (6-15 Jahre) und Jugendliche (14-19 Jahre) in Österreich ermittelt (10):

BMI von Schulkindern

Bei der Verteilung des BMI österreichischer Schul Kinder zeigte sich, dass 8% der Kinder adipös und 11% übergewichtig sind. Zwischen Mädchen und Buben waren nur geringe Unterschiede des BMI festzustellen, wobei die Buben eher zu Übergewicht und Adipositas neigen. Weiters konnte ein starkes Ost-West-Gefälle festgestellt werden, wobei mehr als doppelt so viele Kinder in den östlichen Bundesländern übergewichtig bzw. adipös sind als in den westlichen. Dass die Adipositas zunehmend ein Problem der Kinder und Jugendlichen wird, zeigt sich durch einen Anstieg der Übergewichtigen bei den 6-10 Jährigen von 14% auf 20% und bei den 10-15 Jährigen von knapp 10% auf 18% (10).

		BMI-Kategorien (Angaben in %)				
		n	Untergewicht (<3. Perzentile)	Normalgewicht (10.-90. Perzentile)	Übergewicht (>90. Perzentile)	Adipositas (>97. Perzentile)
Gesamt		984	5	75	11	8
Geschlecht	Mädchen	471	6	76	10	7
	Buben	513	5	75	12	9
Alter	6-9 J.	371	4	76	12	8
	10-15 J.	613	6	75	10	8
Region	Ost (inkl. Wien)	354	5	73	12	10
	Süd	376	3	75	14	7
	West	254	7	84	6	4

Abbildung 2: BMI österreichischer Schul Kinder (Ost: Wien, Burgenland, Ober- und Niederösterreich; Süd: Steiermark, Kärnten; West: Vorarlberg, Tirol, Salzburg) (10)

BMI von Berufs- und AHS-Schülern

Bei den Jugendlichen zeigt sich, dass 4% der Berufs- und 3% der AHS-Schüler als adipös und weitere 8% bzw. 6% als übergewichtig einzustufen sind. Im Vergleich der Schultypen zeigt sich also ein geringerer Anteil an adipösen und übergewichtigen Schülern in höher bildenden Schulen (10).

		BMI-Kategorien (Angaben in %)				
		n	Untergewicht (<3. Perzentile)	Normalgewicht (10.-90. Perzentile)	Übergewicht (>90. Perzentile)	Adipositas (>97. Perzentile)
Berufsschüler	Gesamt	2.823	12	76	8	4
	Weiblich	1.348	17	74	5	4
	Männlich	1.475	7	76	11	4
Berufsschüler*	Gesamt	143	3	71	16	10
	Weiblich	68	4	75	15	6
	Männlich	75	1	68	17	14
AHS-Schüler	Gesamt	398	9	82	6	3
	Weiblich	210	10	84	4	2
	Männlich	188	8	80	9	3

Abbildung 3: BMI von österreichischen Berufs- und AHS-Schülern (15-19 J.) getrennt nach Geschlecht (10)

1.1.3 Ätiologie

Der Entstehung juveniler Adipositas liegt meist ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Einerseits liegt ein Mangel an Bewegung und eine gleichzeitig erhöhte Kalorienzufuhr vor, andererseits spielen sowohl genetische, als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Im Allgemeinen unterscheidet man also zwischen endogenen, unbeeinflussbaren und exogenen, beeinflussbaren Risikofaktoren (7).

1.1.3.1 Endogene Entstehungsfaktoren

Man nimmt heutzutage an, dass genetische Faktoren deutlich zur interindividuellen Variabilität des BMI einer Bevölkerungsgruppe beitragen. Es wurde gezeigt, dass unter Kleinkindern im Alter von 0-3 Jahren der stärkste prädiktive Faktor zur Entstehung von Adipositas im Erwachsenenalter, eine vorliegende Adipositas bei einem der beiden oder beider Elternteile ist. Das Risiko, ein adipöser Erwachsener zu werden, steigt um das 3fache, sobald einer der beiden Elternteile adipös ist und um das 13fache, sobald beide Elternteile adipös sind (11).

Genetische Defekte

Obwohl nur ein kleiner Teil der Adipositasfälle auf rein genetische oder hormonelle Ursachen zurückzuführen ist, sind die Wichtigsten im folgenden Text erwähnt:

Prader-Willi Syndrom:

Diese Erkrankung zählt zur Gruppe der Contiguous-Gene-Syndrome, die durch den Verlust des väterlich geprägten SNRPN-Gens, des Necdin-Gens und möglicherweise auch anderer Gene hervorgerufen wird. Die Häufigkeit liegt bei 1:10000 bis 1:25000. Die Leitsymptome sind vor allem: mangelnde intrauterine Kindsbewegungen, muskuläre Hypotonie, Hyporeflexie, Trinkschwäche in den ersten 6 Lebensmonaten, erhöhter Speichelfluss, Kryptorchismus mit kleinem Penis und Skrotum oder hypoplastische Labien und einer beginnenden unkontrollierten Hyperphagie im 2. Lebensjahr. Eine Adipositas entwickelt sich bei diesen Kindern schon früh und Folgeerkrankungen wie z.B. ein Diabetes mellitus Typ2 treten bereits in jungen Jahren auf (1).

Bardet-Biedl-Syndrom:

Dieses Krankheitsbild weist eine große genetische Heterogenität auf. Es wird autosomal-rezessiv vererbt und es sind 8 verschiedene Genloci bekannt. Die Häufigkeit dieser Erkrankung liegt unter 1:160000. Die Leitsymptome sind vor allem: stammbetonte Adipositas, welche mit 2-3 Jahren beginnt, postaxiale Hexadaktylie vorwiegend der Füße, Syn- und Brachydaktylien, Hypogenitalismus mit kleinem Penis und Kryptorchismus und eine geistige Entwicklungsstörung. Auch bei dieser Erkrankung zeigen sich früh die Folgeerscheinungen länger bestehender Adipositas (1).

Cohen-Syndrom:

Hier liegt eine Mutation des COH 1-Gens in der Region 8q22 vor, welche autosomal-rezessiv vererbt wird. Die Häufigkeit ist sehr gering, bisher wurden in etwa 100 Fälle publiziert. Leitsymptome sind: kraniofaziale Dysmorphie, kurzes Philtrum und offen stehender Mund, große obere Schneidezähne, muskuläre Hypotonie, Hypogenitalismus, primäre Mikrozephalie, primäre mentale Entwicklungsstörung und stammbetonte Adipositas. Die Adipositas entwickelt sich meist erst mit Beginn des Schulalters (1).

Alström-Syndrom:

Dieses Krankheitsbild wird autosomal-rezessiv vererbt, wobei der Genort des betroffenen Gens ALMS1 nur vermutet werden kann. Die Häufigkeit ist auch hier sehr gering, bis 1998 wurden nur 50 Fälle beschrieben. Leitsymptome sind: Nystagmus und Kardiomyopathie bereits im Säuglingsalter, Acanthosis nigrans und Adipositas. Die stammbetonte Adipositas tritt bereits sehr früh im Kindesalter auf (1).

Mixoploidie (2n/3n)

Die Erkrankung entsteht durch ein Nebeneinander von diploiden und triploiden Zellen, wobei Zellen mit 69 Chromosomen meistens nur in einem bestimmten Prozentsatz in Hautfibroblasten nachweisbar sind. Bisher wurden circa 50 Fälle dieser Erkrankung beschrieben. Leitsymptome sind: Dystrophie und disharmonischer Kleinwuchs im Säuglingsalter, Körperasymmetrie, geistige Entwicklungsstörung und eine stammbetonte Adipositas (1).

Hormonelle Defekte

Hormonelle Ursachen sind vor allem:

- Hypothyreose,
- Hypercortisolismus,
- primärer Hyperinsulinismus,
- Pseudohypoparathyroidismus,
- generelle hypothalamische Insuffizienz.

Alle diese hormonellen Defekte können zur Entstehung von Adipositas im Kindes- und Jugendalter führen.

Die Adipositasforschung beschäftigt sich unter anderem mit dem Hormon Leptin, welches von Adipozyten gebildet wird und auf dessen Funktion im Kapitel 1.1.4.2. genauer eingegangen wird (7). Ältere Studien haben bereits gezeigt, dass das Fehlen von Leptin bei Nagetieren und auch Menschen zu schwerer Adipositas führt. Sobald diese aber Leptin ersetzt bekamen, verloren sie wieder an Gewicht (12). Zusätzliche Studien haben gezeigt, dass adipöse Personen typischerweise höhere Leptinspiegel aufweisen als schlanke Personen derselben Altersgruppe. Dies führt zum Konzept der Leptinresistenz, welche möglicherweise pränatal und in der frühen Kindheit entsteht (13). Trotz der wichtigen Rolle des Leptins im Fettstoffwechsel sei erwähnt, dass einzelne Gendefekte nur einen kleinen Teil der juvenilen Adipositas erklären. Es scheint, dass eine Prädisposition zur Adipositas durch eine komplexe Interaktion zwischen zumindest 250 Adipositas - assoziierten Genen entsteht (14).

1.1.3.2 Exogene Entstehungsfaktoren

Während sich der genetische Code einer Bevölkerung über Generationen nicht ändert, verändert sich sehr wohl der Lebensstandard. Dies erklärt die drastische Zunahme juveniler Adipositas während der letzten zwei Jahrzehnte. Die exogenen Risikofaktoren, wozu vor allem veränderte Ernährungsgewohnheiten und verminderte körperliche Aktivität zählen, scheinen maßgebend für diese Entwicklung verantwortlich zu sein (15).

Verminderte körperliche Aktivität

Dies stellt wohl den wichtigsten Risikofaktor in der Entstehung juveniler Adipositas dar. Während die Energiezufuhr in den letzten Jahren annähernd gleich geblieben ist, hat sich der Energieverbrauch massiv verringert. Die „Klug und Fit“ Aktion, welche sowohl 1997 als auch 2007 durchgeführt und von der Universität Salzburg ausgewertet wurde, untersuchte die körperliche Leistungsfähigkeit 11-14jähriger Schüler und Schülerinnen. Es zeigte sich unter anderem, dass sich die körperliche Leistungsfähigkeit in diesen 10 Jahren stark vermindert hat. Vor allem bei den Mädchen war festzustellen, dass die körperliche Leistungsfähigkeit im Ausdauerbereich bereits mit dem 10. Lebensjahr stagniert. In den Kraft- und Koordinationstests hat sich das Leistungsniveau der 10-12 jährigen um 4-5% verschlechtert. Durchschnittlich konnten bei 5-13 % von über 40.000 Muskelfunktionsprüfungen an Schülern und Schülerinnen starke Verkürzungen der Muskulatur nachgewiesen werden. Zusätzlich wiesen noch ca. 25-30% leichte Verkürzungen der Muskulatur auf. Weiters konnten bei 8-12% der Schüler und 8-17 % der Schülerinnen eine stark abgeschwächte und bei ca. 30-40% eine leicht abgeschwächte Muskulatur festgestellt werden (16).

Warum ist die körperliche Leistungsfähigkeit so zurückgegangen? Die am Häufigsten zitierten Ursachen seien im Folgenden erwähnt:

- Durch eine gute Infrastruktur in den westlichen Industrieländern müssen heutzutage viele Kinder und Jugendliche nicht mehr zu Fuß in die Ausbildungsstätte gehen, sondern können mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder mit dem Auto dorthin gelangen.
- In den Schulen wurde der Sportunterricht gekürzt, in vielen Berufsbildenden Schulen fällt er fast zur Gänze weg.
- Es gibt heute, vor allem im städtischen Bereich weniger Grünanlagen, die Kindern und Jugendlichen gratis für Außensportaktivitäten zur Verfügung stehen.
- Und als letzten und wichtigsten Punkt, hat die Unterhaltungsindustrie mit Fernseher und Spielkonsolen viel dazu beigetragen, die Freizeitgestaltung vor allem zuhause und körperlich inaktiv zu verbringen (7).

Ernährungsgewohnheiten

Die Lebensmittelauswahl und das Konsumverhalten haben sich bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten erheblich verändert. Kinder und Jugendliche sind heute mehr denn je attraktiven Lebensmitteln und andauernden Aufforderungen zum Konsum ausgesetzt. Werbesendungen in der Hauptfernsehzeit von Kindern preisen fast ausschließlich Süßigkeiten und andere Naschereien an. So ist es kaum verwunderlich, dass gemessen an den Empfehlungen, Kinder und Jugendliche zu wenig pflanzliche Lebensmittel, aber zuviel fettreiches Fleisch und Wurst und zu viele Süßigkeiten zu sich nehmen. Der österreichische Ernährungsbericht 2003 zeigte, dass in der Ernährung von Schülern (7-9 Jahre) vor allem ein Defizit an Gemüse, Obst, vollwertigen Getreideprodukten, Eiern und Fisch vorliegt. Sie nehmen meist nur die Hälfte der empfohlenen Menge zu sich (siehe Abbildung 4).

Lebensmittelgruppe	Empfohlene Mengen	Studienergebnis	% der Empfehlungen
Fleisch, Wurst (g/d)	50	130	260 %
Mehlspeisen, Süßigkeiten (g/d)	Max. 60	70	117 %
Getränke (ml/d)	900	789	88 %
Milch, Milchprodukte (ml/d)	400	283	71 %
Obst (exkl. Fruchtsäfte) (g/d)	220	130	59 %
Fisch (g/Woche)	150	84	56 %
Nudeln, Reis, Kartoffel, Getreide (g/d)	150	82	55 %
Brot und Getreideflocken (g/d)	200	110	55 %
Eier (Stück/Woche)	2	1	50 %
Gemüse (g/d)	220	96	44 %

Abbildung 4: Vergleich der wünschenswerten Lebensmittelverzehrsmengen mit tatsächlichen Verzehrdaten bei österreichischen Schulkindern (17)

Noch schlechter sieht es bei den österreichischen Lehrlingen (15-18 Jahre) aus. Diese konsumieren laut dem Ernährungsbericht nur ein Drittel der empfohlenen Menge an Gemüse, Fisch, Eiern Milch- und Getreideprodukten, dafür aber ein Vielfaches an Fleisch, Wurstwaren, Süßigkeiten, Mehlspeisen und süßen Getränken (siehe Abbildung 5) (17).

Lebensmittelgruppe	Empfohlene Mengen	Studienergebnis	% der Empfehlungen
Fleisch, Wurst (g/d)	90	151	168 %
Mehlspeisen, Süßigkeiten (g/d)	Max. 80	110	138 %
Getränke (ml/d)	1400	1526	109 %
Fette, Ole, Butter (g/d)	35	28	80 %
Nudeln, Reis, Kartoffeln, Getreide (g/d)	250	157	63 %
Obst (exkl. Fruchtsäfte) (g/d)	300	135	45 %
Milch, Milchprodukte (ml/d)	500	193	39 %
Brot und Getreideflocken (g/d)	300	116	39 %
Eier (Stück/Woche)	3	1	33 %
Gemüse (g/d)	300	77	26 %
Fisch (g/Woche)	200	41	21 %

Abbildung 5: Vergleich der wünschenswerten Lebensmittelverzehrsmengen mit tatsächlichen Verzehrdaten bei österreichischen Lehrlingen (17)

Pränatale Faktoren und Stillen

Es gibt die Vermutung, dass Übergewicht der Mutter in der Schwangerschaft sich auf das Risiko, ein adipöses Kind zu werden, auswirkt. Die Hypothese ist, dass durch die Adipositas der Mutter und den dadurch entstehenden ständigen Transfer an Nährstoffen über die Plazenta, es zu Veränderungen im Appetit, der neuronalen Regelung der Nahrungsaufnahme und dem Energiemetabolismus des Ungeborenen kommt. In Beobachtungsstudien konnte ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und einem erhöhten Geburtsgewicht des Kindes bewiesen werden, obwohl es schwierig ist zu sagen, ob hier die Genetik oder intrauterine Faktoren ausschlaggebend waren (18). In Studien mit Ratten konnte jedoch gezeigt werden, dass Ratten, die ernährungsbedingt adipös waren, schwerere Nachkommen hatten, als jene mit gleichem Genotyp, aber normalem Gewicht (19).

Weiters wurde der Zusammenhang zwischen dem Stillen und juveniler Adipositas diskutiert. Die Studienergebnisse hierzu waren nicht homogen, es zeigte sich jedoch in der Mehrzahl ein protektiver Effekt des Stillens. Die Zahl der übergewichtigen gestillten Kinder scheint kleiner zu sein, als die der nicht gestillten Kinder. Mögliche Mechanismen sind der niedrigere Proteingehalt der Muttermilch im Vergleich zu Formelmilch, die bessere Selbstregulation der

Nahrungsaufnahme gestillter Kinder und der Gehalt an Botenstoffen in der Muttermilch, welche antiadiposigen wirken (1).

Psychische Faktoren

Einem gewissen Anteil jugendlicher Adipositas liegt eine Essstörung zugrunde. Bei dem so genannten „binge-eating-syndrom“ kommt es zu Essattacken, welche mit Kontrollverlust und dem Aufnehmen immenser Nahrungsmengen einhergehen. Diese Anfälle sind nicht mit dem Einsatz von unangemessenen kompensatorischen Verhaltensweisen verbunden (z.B.: Erbrechen, exzessive körperliche Betätigung oder Fasten) und lösen bei den Betroffenen Schuldgefühle und Ekel vor sich selbst aus (1). Bei Erwachsenen geht man von einer Prävalenz von 10% der Übergewichtigen und bis zu 40% der Adipösen aus. Auch bei Volksschulkindern zeigten sich bei 6% der Kinder über der 90. Perzentile wiederholte Essattacken, welche zur Gewichtszunahme führten (20). Ähnlich wie bei der Bulimie konnten vor allem durch regelmäßige, strukturierte Mahlzeiten und körperliche Betätigung die besten Therapieerfolge erzielt werden (1).

1.1.4 Physiologische Regelsysteme

Sowohl die Nahrungsaufnahme als auch die Regulation des Fettgewebes unterliegen komplexen physiologischen Mechanismen. Diese Systeme werden im Bezug auf die Entstehung der Adipositas in diesem Kapitel genauer erläutert.

1.1.4.1 Regelkreis der Gewichtsregulation

Durch Untersuchungen an Ratten wurde das Konzept entwickelt, dass in verschiedenen hypothalamischen Kerngebieten der individuelle Richtwert des Körpergewichts, der „Setpoint“, fixiert ist. Dies sind zum einen der lateral des Hypothalamus gelegene Nucleus paraventricularis und der medial gelegene Nucleus mediolateralis. Der Nucleus paraventricularis stellt das anorexigene (Sättigung förderndes), der Nucleus mediolateralis das orexigene (Hunger förderndes) Zentrum dar.

Diese Kerngebiete werden durch das Hormon Leptin stimuliert, welches in der Peripherie durch die Adipozyten, proportional zur Zunahme von Fettgewebe, gebildet wird. Es vermittelt

somit die Gegenregulation zur Gewichtszunahme mit dem Ziel, das Körpergewicht wieder auf den Setpoint zu bringen.

Die Leptinrezeptoren befinden sich in unmittelbarer Nähe zum Hypothalamus im Nucleus arcuatus, welcher über die Eminentia mediana in Verbindung zur Blut-Hirn-Schranke steht. Nach der Bindung des Leptins kommt es in zwei verschiedenen Neuronengruppen zur Expression verschiedener Gene. In der 1. Neuronengruppe entstehen durch vermehrte Expression der Hormonvorläufer Proopiomelanocortin (POMC), welcher durch Enzyme zu Peptiden mit Neurotransmitterwirkung, den MSH-Peptiden, gespalten wird und der Neurotransmitter CART. In einer 2. Zellgruppe werden das Neuropeptid-Y (NPY) und Agouty-Related-Peptid-Gene (AGRP) in ihrer Expression reduziert. Diese Genpaare weisen eine reziproke Wirkung auf. Während POMC und CART eine anorexigene Wirkung haben, wirken NPY und AGRP orexigen. So löst eine gesteigerte Leptinproduktion eine gleichsinnige Reaktion dieser Genpaare aus, was eine Gegenreaktion auf ein steigendes Körpergewicht darstellt. Weiters wird das Leptinsignal über Neurone 2. Grades in die medialen und lateralen Kerngebiete des Hypothalamus mit bekannter anorexigenen und orexigenen Wirkung weitergeleitet.

Als Efferenz dieses Regelsystems ließ sich eine Verbindung der Leptin-MSH-Achse zur Regulation des Metabolismus in den Neuronen des Nucleus paraventricularis nachweisen. Es zeigt sich eine TRH-Expression, welche unter Anstieg des Leptins zunimmt. Dies führt über die TRH-TSH-Schilddrüsenachse zu einer gesteigerten Sezernierung von tT_4 , was wiederum zu einer Ankurbelung des Stoffwechsels führt.

Weiters projizieren sich die Axone des Nucleus arcuatus auf höhere kortikale Regionen. So entsteht ein bewusst wahrgenommenes Sättigungsgefühl.

Auch für das Hormon Insulin, welches bei Zufuhr von kohlehydratreichen Nahrungsmitteln ausgeschüttet wird, konnte ein Leptin-ähnlicher Effekt nachgewiesen werden. Während Leptin in relativ konstanten Spiegel im Blut nachweisbar ist, schwankt der Insulinspiegel sehr stark. Man geht davon aus, dass Leptin eine langfristige-tonische und Insulin eine Mahlzeit-adaptierte Komponente der Gewichtsregulation darstellt.

Der Gegenspieler dieser anorexigenen Hormone ist das Ghrelin. Es wird im Magen gebildet und ist kurz vor einer Mahlzeit in sehr hohen Spiegel im Serum nachweisbar. Ebenso wie Leptin und Insulin bindet es an die Neurone des Nucleus arcuatus und weist eine reziproke Wirkung auf. Bei Zunahme des Körpergewichts sinken die Ghrelinspiegel im Blut ab (1).

Bei starker Adipositas werden also hohe Leptin- und niedrige Ghrelin-Spiegel gefunden.

1.1.4.2 Die Fettzelle

Die Adipositas ist durch eine Größenzunahme des Fettgewebes charakterisiert. Dies beruht auf einer Hypertrophie bereits vorhandener Fettzellen oder aus einer Mischung aus Fettzellhypertrophie und -plasie. Somit stellt die Fettzelle das zelluläre, morphologische Substrat der Adipositas dar. Die Fettdepots bestehen zu 95% aus Fettzellen (1/3 Prä-, 2/3 reife Adipozyten). 5% sind Stromazellen und Leukozyten (Mono-, Lymphozyten). Die stromale Zellfraktion nimmt mit steigender Körperfettmasse zu. Weiters wurde gezeigt, dass mit zunehmender Fettzellgröße und Fettzellmasse auch die Zahl der Makrophagen im Fettgewebe zunimmt, welche einen Großteil der vom Fettgewebe sezernierten Zytokine bilden. Auch der Vaskularisationsgrad steigt an.

Die Fettzelle hat zwei wichtige Funktionen. Einerseits speichert und mobilisiert sie Fettsäuren, welche durch die Nahrung aufgenommen oder durch Neusynthese in der Leber oder im Adipozyt selbst produziert werden. Dies geschieht im Rahmen einer komplexen hormonellen Regulation, was durch den Nachweis zahlreicher Rezeptoren an der Oberfläche der Adipozyten bewiesen werden konnte. Die Fettzelle ist aber nicht nur Zielzelle vieler Hormone, sie hat als zweite wichtige Aufgabe selbst eine sekretorische Funktion (1). Nach der Entdeckung des Leptins durch Zhang. Et al., 1994, hat sich die Vorstellung der Funktion der Fettzelle drastisch geändert (21). Es wurden bis heute zahlreiche Proteine und andere Moleküle beschrieben, welche sowohl lokal als auch systemisch wirksam sind (siehe Abbildung 6). Ein kleiner Teil dieser Sekretionsprodukte sind klassische Botenstoffe und es liegt die Hypothese nahe, dass diese Faktoren einen intensiven Crosstalk mit anderen Geweben unterhalten. Diese endokrine Kommunikation dürfte für die Entstehung der Adipositas-typischen Folgeerkrankungen hauptverantwortlich sein. Ein hoher Anteil dieser neu entdeckten Sekretionsprodukte gehört in die Familie der Zytokine und Chemokine, welche als Mediatoren der Inflammation definiert sind. Die Produktion und Sekretion dieser Proteine nimmt mit steigender Körperfettmasse zu, was den Schluss zulässt, dass es sich bei Adipositas um einen Zustand einer chronischen, subakuten Entzündung handelt. Im Folgenden werden einige Sekretionsprodukte der Fettzelle, vor allem im Hinblick auf die Pathophysiologie metabolischer und kardiovaskulärer Komplikationen der Adipositas genauer beschrieben (1).

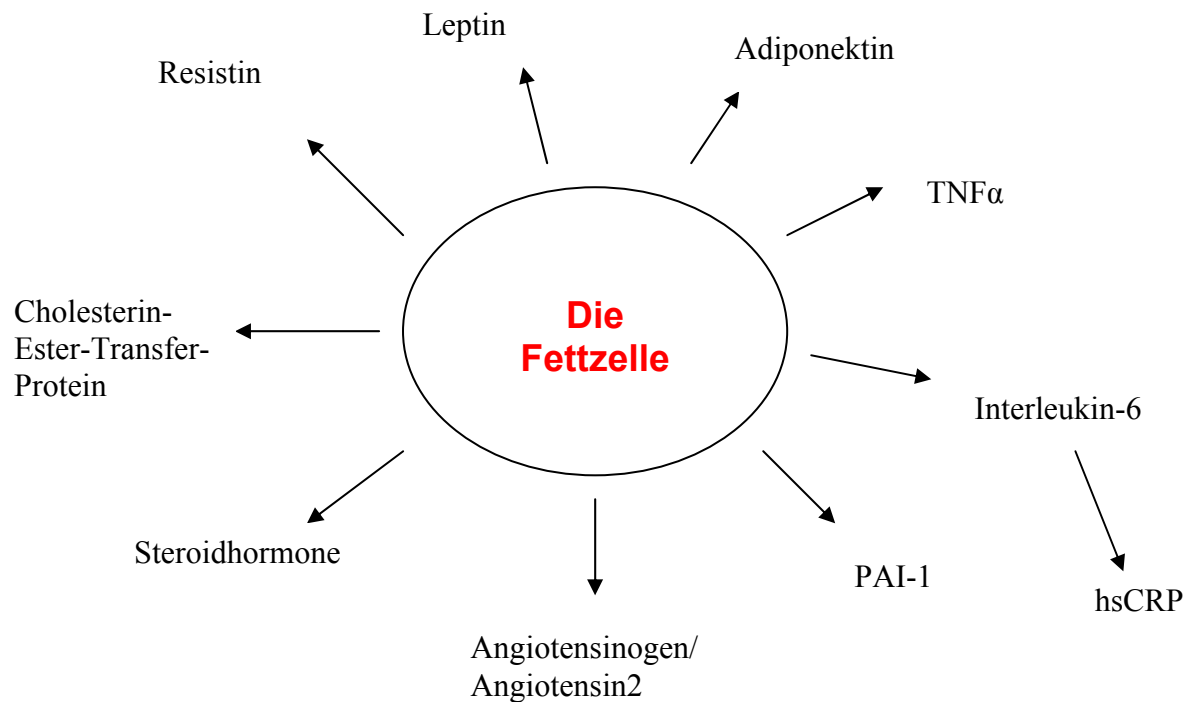


Abbildung 6: Die Fettzelle und ihre Sekretionsprodukte

Leptin

Es handelt sich hierbei um ein zytokinähnliches Protein, welches aus 157 Aminosäuren besteht und das Produkt des ob-Gens darstellt. Leptin wird fast ausschließlich vom Fettgewebe produziert und ist abhängig vom Fettzellvolumen. Die Produktion wird durch Insulin und Glukokortikoide stimuliert und durch Wachstumshormone und Androgene inhibiert (22). Weiters konnte gezeigt werden, dass subkutanes Fettgewebe mehr Leptin produziert als omentales. Im Blut ist es überwiegend an Trägerproteine gebunden, wie zum Beispiel den löslichen Leptin-Rezeptor, und gelangt über die Blut-Hirn-Schranke in hypothalamische Areale, in welchen Hunger- und Sättigungsgefühl reguliert werden (siehe Kapitel 1.1.4.1). Daneben besitzt Leptin eine Reihe an peripheren Wirkmechanismen. Es hemmt die Insulin- und Kortisolproduktion, fördert die Osteogenese und ist wichtig für die Fertilität. Weiters wurde gezeigt, dass die Serum-Leptin-Spiegel bei angiographisch nachgewiesener KHK höher sind als bei koronar gesunden Kontrollpersonen. Das lässt den Schluss zu, dass Leptin in der Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse eine Rolle spielt (1).

TNF- α

Erstmals wurde von Hotamisligil et al. 1993 eine gesteigerte TNF α Expression bei genetisch adipösen Ratten nachgewiesen (23). Auch bei adipösen Menschen wurde im Folgenden eine erhöhte TNF α Synthese im Fettgewebe nachgewiesen, allerdings weniger hoch als bei den Ratten. In der Blutbahn wurde ebenfalls eine nicht signifikante Erhöhung des TNF α Spiegels gefunden. Eindrucksvoll hingegen war die Erhöhung der beiden löslichen TNF α Rezeptoren im Serum. Auf lokaler Ebene hat TNF α eine Reihe kataboler Effekte. Es hemmt die adipogene Differenzierung und führt zur Dedifferenzierung bereits bestehender Fettzellen. Weiters stört TNF α die Insulinsignalübertragung auf der Ebene der IRS-1-Phosphorylierung, hemmt die GLUT4- und die Leptin-Expression und stimuliert die Lipolyse und die PAI-1-Synthese. Eine erhöhte TNF α -Synthese bei steigendem Körpergewicht könnte somit zu einer Art negativem Feedbackmechanismus führen, welcher die Fettgewebsexpansion um den Preis einer lokalen Insulinresistenz begrenzt (1).

Interleukin-6 und hsCRP

Dieses Zytokin nimmt eine zentrale Rolle im chronischen Entzündungsgeschehen im Rahmen der Adipositas ein. Es wird von reifen Fettzellen, aber auch von den Vorläuferzellen vor allem im omentalen Fettgewebe produziert. Dies führt wiederum zu gesteigerten Serumkonzentrationen von C-reaktiven Protein und Fibrinogen, welche IL-6 getriggert von der Leber produziert werden. Daneben stimuliert Interleukin-6 proatherosklerotische Prozesse, wie die Aggregation von Thrombozyten und die Synthese von Adhäsionsmolekülen im Gefäßendothel. Man geht davon aus, dass Interleukin-6 somit einen eigenständigen Risikofaktor für den Myokardinfarkt darstellt (1). Weiters konnte bei Adipösen ein erhöhter hs-CRP (hoch sensitives C-reaktives Protein) Wert festgestellt werden, welcher mit einer Frühentstehung von Atherosklerose in Verbindung gebracht wird. Ab einem Wert von $>3\text{mg/L}$ spricht man von einem doppelt so hohen Risiko für koronare Ereignisse als bei einem Wert $< 1\text{mg/L}$ (53). Anhand einer Studienpopulation von 137 Patienten wurde festgestellt, dass bei einer Erhöhung des hsCRP auch das Auftreten eines metabolischen Syndroms und einer Insulinresistenz wahrscheinlicher war (52). Somit kann ein erhöhter hsCRP Wert ebenfalls als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen identifiziert werden.

Plaminogenaktivator Inhibitor-1 (PAI-1)

PAI-1 ist ein Inhibitor der Fibrinolyse, indem es die Aktivierung von Plasminogen durch t-PA und u-PA unterdrückt und stellt somit einen eigenständigen Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse dar. Es zeigte sich in Studien, dass die Fettzelle eine wichtige Produktionsstelle für PAI-1 darstellt. Auch hier konnte im omentalen eine deutlich höhere Synthese- und Sekretionsleistung als im subkutanen Fettgewebe nachgewiesen werden. Dies erklärt sich eventuell durch eine generell erhöhte Zytokin-Expression im omentalen Fettgewebe und auch durch das vermehrte Vorhandensein von Monozyten und Makrophagen. Bei Körpergewichtszunahme werden sowohl höhere zirkulierende Konzentrationen von PAI-1, als auch von PAI-1 Antigen nachgewiesen. Neuere experimentelle Studien haben gezeigt, dass bestimmte Pharmaka, wie Thiazolidindione oder AT1-Rezeptor-Antagonisten, die PAI-1 Produktion im Fettgewebe supprimieren können. Auch eine Gewichtsabnahme hat denselben Effekt (1).

Angiotensinogen/ Angiotensin 2

Die Fettzelle ist ein wichtiger Syntheseort für Angiotensinogen und alle Komponenten, die für die enzymatische Umwandlung desselben in das biologisch aktive Angiotensin 2 benötigt werden (1). Es zeigte sich, dass in Fettzellen adipöser Menschen mehr Angiotensinogen exprimiert wurde als in Fettzellen schlanker Menschen und, dass im omentalen Fettgewebe eine höhere Expression nachweisbar war als im subkutanen (24, 25). Dies lässt die Vermutung zu, dass die Produktion des potenten Vasokonstriktors Angiotensin 2 im Fettgewebe einen Risikofaktor für die Entstehung der Adipositas-assoziierten Hypertonie darstellt. Weiters scheint Angiotensin 2 metabolische und proinflammatorische Effekte haben. Es interferiert mit der Insulin-Signalübertragung in der Fettzelle und führt somit zu einer Insulinresistenz und es stimuliert die Expression von PAI-1, Leptin, IL-6 und IL-8. Alle diese Effekte lassen sich durch die Blockade des AT1-Rezeptors aufheben und so könnten AT1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern in der Adipositas therapie ihren Einsatz finden (1).

Adiponektin

Dieses Protein, welches von reifen Fettzellen produziert wird, kommt bei adipösen Personen in niedrigeren Plasmaspiegeln vor als bei Normalgewichtigen. Die Insulinresistenz geht mit niedrigen Adiponektinkonzentrationen einher, welche nach Gewichtsabnahme und Thiazolidindiongabe ansteigen (1). Im Tiermodell mit Adiponektin-Knock-out Mäusen konnten Stoffwechselstörungen gezeigt werden, welche unter fettreicher Ernährung und

Gewichtszunahme manifest wurden (26). Adiponektin hat profunde antiarteriosklerotische Eigenschaften. Eine japanische Arbeitsgruppe zeigte, dass Adiponektin die Adhäsion von Monozyten an das Gefäßendothel verhindert und die Expression von Adhäsionsmolekülen im Gefäßendothel hemmt. Auch der proinflammatorische NF κ B-Signalweg wird durch dieses Protein unterdrückt. Solcherart inhibiert Adiponektin wichtige Pathomechanismen in der Entstehung der Arteriosklerose (1).

Resistin

Resistin ist ein kürzlich entdecktes Peptidhormon, mit einem Molekulargewicht von 12,5 kDa, welches in braunem und weißem Fettgewebe produziert wird. Die Expression wurde unter anderem auch im Hypothalamus, in der Hypophyse, in der Nebenniere, im Pankreas, im Gastrointestinaltrakt, in der Milz, in Myozyten und in weißen Blutzellen nachgewiesen. Die Konzentration an Resistin im Gewebe wird durch Insulin gesenkt und steigt in der Anwesenheit von Geschlechtshormonen, Hyperglykämie, proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6, Lipopolysacchariden und beim männlichen Geschlecht an. Resistin bewirkt eine Antagonisierung des Insulins und wird mit der Entstehung von Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht (47).

Cholesterinester-Transfer-Protein

Das in Fettzellen produzierte Protein kontrolliert den Austausch von Cholesterinestern zwischen HDL- und LDL-Partikeln. Bei einer hohen Serumkonzentration sinkt somit der HDL-Cholesterinspiegel ab. Bei Adipositas wird somit mehr CETP synthetisiert und es kommt bei steigendem Körpergewicht zum Absinken des HDL-Cholesterins und Ansteigen des proarteriosklerotischen LDL-Cholesterins (1).

Steroidhormone

Nach der Nebenniere ist das Fettgewebe das größte Reservoir an Steroidhormonen im Körper. Androgene werden durch ein in Präadipozyten exprimiertes Enzym in Östrogene umgewandelt. So kommt es bei übergewichtigen Jungen häufig zur Ausbildung einer Pseudogynäkomastie. Weiters wird im Fettgewebe die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 exprimiert, welche die Umwandlung von Kortison in Kortisol katalysiert, was zu einer lokalen Erhöhung von Kortisol führt. Die Expression ist im viszeralen Fettgewebe deutlich höher als im subkutanen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die vermehrte Synthese von 11 β -HSD1 mit einer Insulinresistenz und Diabetes mellitus assoziiert ist (1).

Sekretionsmuster in viszeralem und subkutanem Fettgewebe

Es zeigt sich, dass vor allem vergrößerte viszerale Fettdepots eng mit der Entwicklung von metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen vergesellschaftet sind. Deshalb ist es nicht unwesentlich, auf die unterschiedliche sekretorische Funktion in den Körperregionen zu achten. Es fällt auf, dass mehrheitlich Faktoren, welche mit Komplikationen der Adipositas assoziiert sind, im omentalen Fettgewebe produziert werden. Eine Ausnahme bildet das Leptin, welches im subkutanen Fettgewebe deutlich höher ist. Obwohl 80% des Körperfetts in den subkutanen Depots gespeichert ist und nur 15% in den viszeralen, ist das viszerale Fett sehr viel besser vaskularisiert und innerviert. Das lässt wiederum den Schluss zu, dass die im omentalen Gewebe sezernierten Faktoren in größerer Zahl in den Kreislauf gelangen und eine stärkere systemische Wirkung haben (1).

1.1.5 Folgen juveniler Adipositas

Adipositas kann als Auslöser vieler chronischer Folgeerkrankungen mit immensen Kosten für das Gesundheitswesen angesehen werden. Allein der Diabetes Typ 2 verursacht weltweit jährlich Kosten in Milliardenhöhe. Im Folgenden werden Erkrankungen besprochen, welche in der Folge von juveniler Adipositas entstehen können.

1.1.5.1 Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ2

Insulinresistenz beschreibt den Zustand, in welchem das Pankreas eine größere Menge an Insulin sezerniert, als es normal wäre, es aber in der Peripherie eine verminderte Wirkung hat. Den freien Fettsäuren im Plasma kommt hierbei eine Schlüsselstellung zu. Sie wirken kontrainsulinär durch eine Steigerung der Glukoneogenese in der Leber und durch die Hemmung der Aufnahme und Oxidation der Glucose in der Skelettmuskulatur. Die Insulinresistenz wird hauptsächlich auf die erhöhte Bildung von Acetyl-CoA zurückgeführt. Eine Insulinresistenz kann durch die Einzelbestimmung von Glucose und Insulin, zum Beispiel durch den HOMA („Homeostasis Model Assesment) Wert, abgeschätzt werden:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{NPG (Nüchtern-Plasma-Glukose in mg/dl)} * \text{NPI (Nüchtern-Plasma-Insulin in } \mu\text{U/ml)}}{405}$$

Definitionsgemäß entspricht ein Wert größer 2,5 einer Insulinresistenz.

Liegt neben der Insulinresistenz auch noch eine frühe inadäquate Insulinproduktion und -sekretion vor, kann sich sehr früh ein Diabetes mellitus Typ2 entwickeln (1). Es kommt zuerst kompensatorisch zu einer Vergrößerung der β -Zellmasse und in der Folge zur Erschöpfung der β -Zelle. Diese geht im weiteren Verlauf durch Apoptose zugrunde (27). Als Folge eines früh einsetzenden DM Typ2 kommt es sehr früh zu makro- und mikrovaskulären Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Insult, Nephropathien, Retinopathien und Neuropathien. Dies wiederum bedingt die hohe Morbidität und Mortalität bei Patienten mit dieser Erkrankung (1).

1.1.5.2 Störungen des Lipidhaushaltes

Der „childhood obesity report“ von 2004 zeigt, dass Kinder deren Gewicht über der 97. Perzentile liegt, deutlich höhere Serumlipidwerte, v.a. Triglyceride und LDL-Cholesterin, und erniedrigtes HDL-Cholesterin aufweisen als normalgewichtige Kinder (28). Dies erklärt sich durch die enzymatische Regulation der Serumlipid- und Lipoproteinkonzentration. Insulin und freie Fettsäuren regulieren die Expression der beteiligten Enzyme. So wird die Aktivität der Lipoproteinlipase und der Triglyceridlipase gesteigert. Durch die vermehrte Bildung des Cholesterin-Ester-Transferproteins kommt es vermutlich zu einer Reduktion des HDL-Cholesterins im Serum. Die erhöhten Lipidwerte gehen mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko einher (1). Es zeigte sich in der Framingham-Heart-Study, dass eine Erhöhung des BMI um den Faktor 1 das Risiko einer Herzinsuffizienz bei Frauen um 5% und bei Männern um 7% ansteigen lässt (29). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass nicht nur der BMI sondern auch die Fettverteilung eine wichtige Rolle in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielt. Die Errechnung des Verhältnisses Hüfte-Taillen-Umfang (WHR) zeigt, dass je kleiner dieses Verhältnis ist, die kardialen Risikofaktoren ansteigen. Ebenfalls konnte eine Korrelation zu Lipid-, Glukose- und Blutdruckwerten hergestellt werden (30).

1.1.5.3 Hypertonie

20 – 30% der adipösen Kinder und Jugendlichen leiden unter erhöhten Blutdruckwerten und weisen im Vergleich zum normalgewichtigen, gleichaltrigen Kontrollkollektiv ein 2,4faches Risiko auf, an Hypertonie zu erkranken (31). Eine erhöhte WHR (waist to hip ratio) scheint

dabei einen besonderen Risikofaktor darzustellen (32). In der Pathogenese der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter spielt der Hyperinsulinismus eine tragende Rolle. Dieser hat eine Veränderung im Gefäßsystem und einen veränderten Ionentransport an der Zellmembran zur Folge (1). Weiters dürfte das von der Fettzelle produzierte Hormon Leptin mit seiner neurochemischen Interaktion im Hypothalamus eine Rolle in der Entstehung der Hypertonie spielen (33). Die Hypertonie führt wie beim Erwachsenen zu einer vermehrten Belastung des Herzens und der Gefäße, was wiederum weitere Erkrankungen verschiedener Organe zur Folge hat.

1.1.5.4 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom bei Erwachsenen wird als Zusammenspiel folgender Faktoren beschrieben:

- Adipositas
- Hypertonie
- Dyslipidämie
- Insulinresistenz

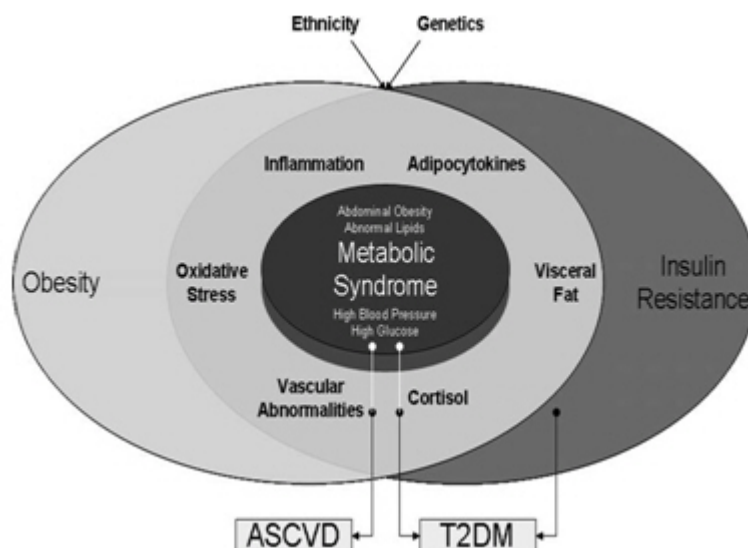


Abbildung 7: Entstehungsfaktoren des metabolischen Syndroms (34)

Diese 4 Faktoren gelten als wichtige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Kindern und Jugendlichen kann dieses Schema nicht nahtlos übernommen werden, da im Wachstum veränderte Stoffwechsellagen, wie zum Beispiel eine physiologische Insulinresistenz während der Pubertät, auftreten. Aus diesem Grund hat die IDF (International Diabetes Federation) folgende Kriterien aufgestellt: Für Kinder zwischen 6-10 Jahren ist ein metabolisches Syndrom beschrieben als Kombination von Adipositas (Bauchumfang > 90. Perzentile) und weiteren Faktoren, welche durch positive Familienanamnese bedingt sind. Für Kinder zwischen 10-16 Jahren ergibt sich das MetS aus Adipositas (Bauchumfang > 90. Perzentile) und die cutoff Werte für Triglyceride, HDL-Cholesterin, Blutdruck und Glucose, welche auch bei den Erwachsenen gelten. Für >16jährige gelten die gleichen Kriterien wie bei Erwachsenen (34).

1.1.5.5 Orthopädische Folgen

Es wird als erwiesen angesehen, dass eine massive Adipositas im Kindes- und Jugendalter verschiedene Erkrankungen vor allem der unteren Extremität triggern kann. Hierzu zählen vor allem Fussesdeformitäten, die Tibia vara und die Epiphysiolysis capitis femoris. Es gibt zwar keine allzu große valide Datenmenge, aber man kann davon ausgehen, dass sich eine optimale Behandlung der kindlichen Adipositas auch positiv auf orthopädische Erkrankungen auswirkt (1).

1.1.5.6 Endokrinologische Veränderungen

Bei adipösen Kindern und Jugendlichen konnten erhöhte T3 und TSH Spiegel nachgewiesen werden, welche als Konsequenz der Adipositas auftraten. Diese Annahme stützte sich auf die Tatsache, dass die Veränderungen nach Gewichtsabnahme reversibel waren (35) und das Gewicht nicht durch Schilddrüsenhormongabe beeinflusst werden konnte (36). Weiters konnte beobachtet werden, dass bei adipösen Mädchen die Pubertät früher eintritt als bei Normalgewichtigen, während es bei adipösen Buben zu einer Entwicklungsverzögerung kam. Die Ursache beruht wahrscheinlich auf erhöhten Leptin-Spiegeln. Es wurden Leptin - Rezeptoren sowohl auf den gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gefunden als auch direkt am Ovar. Häufig finden sich erhöhte LH-Konzentrationen, und auch die ovariellen Androgene sind erhöht (1). Bei Buben wird das freie Testosteron durch die im

Fettgewebe angesiedelte Aromatase zu Östrogenen metabolisiert, was zu einer Gynäkomastie führt und die Gonadotropin - Sekretion supprimiert (37).

Es wurden auch erhöhte Spiegel adrener Androgene gefunden, welche zu einer prämaturnen Adrenarche und beschleunigter Skelettreifung führen (1).

1.1.5.7 Psychische Belastung

Adipöse Kinder sind in der Regel mehreren psychischen Belastungsfaktoren ausgesetzt. Sie werden oft von Mitschülern gehänselt und aus Gruppen ausgeschlossen. Während bei adipösen Kindern noch kein ausgeprägter Verlust des Selbstwertgefühls zu erkennen ist, zeigen adipöse Jugendliche häufig eine geringe Selbstwerteinschätzung. Auch Angstzustände und Depressionen können direkt mit einer Adipositas in Zusammenhang stehen (1).

1.2 Adipositas und Sucht

1.2.1 Definition von Sucht und Abhängigkeit

Die Definition von Abhängigkeit und Sucht wurde durch die WHO im ICD-10 wie folgt festgelegt:

„Eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren, und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung und manchmal ein körperliches Entzugssyndrom.

Das Abhängigkeitssyndrom kann sich auf einen einzelnen Stoff beziehen (z.B. Tabak, Alkohol oder Diazepam), auf eine Substanzgruppe (z.B. opiatähnliche Substanzen), oder auch auf ein weites Spektrum pharmakologisch unterschiedlicher Substanzen“ (38).

Nach Riva G. et al. 2006 treffen mindestens drei der diagnostischen Kriterien auch auf adipöses Menschen zu:

- Das starke Bedürfnis die „Substanz“ einzunehmen,
- Schwierigkeiten den Konsum zu kontrollieren
- und der Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen

Aus diesen Untersuchungen an 211 adipösen Frauen mit einem BMI > 40 geht hervor, dass Adipositas und andere Suchtverhalten gemeinsame Triggerfaktoren aufweisen, welche in der Therapie der Adipositas berücksichtigt werden müssen (39).

1.2.2 Die Rolle des Dopamins in der Suchtentstehung

Der Neurotransmitter Dopamin entsteht aus dem Ausgangsstoff Tyrosin und ist wiederum die Vorstufe des Noradrenalins. Die dopaminergen Nervenzellkörper liegen vor allem im Mittel- und Zwischenhirn. Die drei großen Dopaminsysteme werden in der Folge erwähnt: Das nigrostriatale Dopaminsystem entspringt hauptsächlich in der Pars Compacta der Substantia nigra und hemmt im Corpus Striatum cholinerge Interneurone. Die Zellen des mesolimbischen Dopaminsystems liegen im Mittelhirn nahe der Substantia nigra und projizieren auf Strukturen des limbischen Systems. Diese Neurone werden auch als „reward system“ (Belohnungssystem), bezeichnet, denn sie sind bei der Empfindung von Lust, Essen, Trinken, aber auch bei der Einnahme abhängigkeiterzeugender Stoffe aktiv. Dieses System findet auch genaue Betrachtung bei der Suchtentwicklung im Zusammenhang mit Adipositas. Das dritte System befindet sich im Nucleus infundibularis. Die Axone dieser Zellkörper ziehen zur Eminentia mediana. Das frei gesetzte Dopamin gelangt über den Blutstrom zur Adenohypophyse und hemmt dort die Ausschüttung des Prolactins (40).

Alle abhängigkeiterzeugenden Stoffe führen zu einer massiven und raschen Erhöhung des Dopamin-Levels im Nucleus accumbens. Es zeigte sich, dass bei Drogenabhängigen die Anzahl der Dopamin D2-Rezeptoren gegenüber Nicht-Drogenabhängigen vermindert waren.(41)

Wohlschmeckendes, appetitliches Essen führt über denselben Mechanismus zu einer Aktivierung des dopaminergen Systems wie die Einnahme von Drogen, Alkohol oder Nikotin. Absolute Nahrungskarenz scheint sowohl den Belohnungseffekt von Essen, als auch

von abhängigkeiterzeugenden Substanzen zu potenzieren. In Tiermodellen zeigte sich, dass bei adipösen Tieren durch Behandlung mit Dopamin-Agonisten eine bestehende Adipositas, wahrscheinlich aufgrund der Aktivierung der Dopamin D1 und D2 Rezeptoren, vermindert werden konnte. Bei bildgebenden Untersuchungen des menschlichen Gehirns konnte gezeigt werden, dass adipöse Probanden eine ähnlich reduzierte Zahl an Dopamin Rezeptoren aufwiesen, wie es bei Drogenabhängigen bereits postuliert wurde. Klinische Studien konnten außerdem zeigen, dass eine Langzeittherapie mit Dopamin-D2 Rezeptorblockern mit einem höheren Risiko adipös zu werden, assoziiert war (42). Der BMI zeigte eine inverse Korrelation mit der Anzahl an D2 Rezeptoren, d.h. je höher der BMI war, desto niedriger war die Anzahl der Dopamin Rezeptoren (43). Auch das endogene Opioidsystem ist durch die Interaktion mit dem dopaminergen Belohnungssystem eng mit der Bedeutung von Essen als Belohnung verbunden. Es scheint, dass die Opioide vor allem bei dem Essen von sehr fettreichen und zuckerhaltigen Nahrungsmitteln eine Rolle spielen.

Der präfrontale Kortex scheint ebenfalls eine Veränderung bei Adipösen aufzuweisen, was durch bildgebende Studien gezeigt werden konnte. Wenn man adipösen Probanden nun mit Nahrungsmittel assoziierten Stimuli konfrontierte, zeigte sich eine Aktivierung im orbitofrontalen Kortex. Bestimmte Areale des präfrontalen Kortex, unter anderem auch der orbitofrontale Kortex und der Gyrus cinguli, sind mit der Motivation zu Essen assoziiert. Abnormalitäten in diesem Bereich könnten ein Drogen- oder Essen-abhängiges Verhalten verstärken (42).

Davis et al. postulierten, dass die Reaktivität des Belohnungssystems eine starke Korrelation mit dem Risiko für eine Vielzahl an Abhängigkeiten aufweist. Als Sensivity to reward (STR) wird dieser psycho-biologische Charakterzug beschrieben, welcher eng mit der Verfügbarkeit von Dopamin im mesocorticolimbischen System verknüpft ist. Bei übergewichtigen Frauen konnte gezeigt werden, dass dieser Charakterzug häufiger zu finden war als bei Normalgewichtigen. Diese Ergebnisse stellen STR als prädiktiven Faktor für Esssucht und Übergewicht dar (44).

Walker QD et al. haben herausgefunden, dass adoleszente Ratten einen 9-fach stärkeren Dopaminanstieg nach Kokaingabe zeigten als adulte. Eine unausgereifte Dopaminneurotransmission im dorsalen Striatum könnte dieser verstärkten, sofortigen Antwort auf Psychostimulantien zugrunde liegen. Das kann eine Erklärungsgrundlage liefern, warum insbesondere Jugendliche eine erhöhte Vulnerabilität für Abhängigkeitssyndrome zeigen (48).

Im Rahmen von STYJOBS (STyrian Juvenile Obesity Study) haben wir gezielt das Sättigungsmuster auf Nahrungsreize mit besonderem Fokus auf das mesolimbische, dopaminerge System mittels funktionellem MRT untersucht.

2 Material und Methoden

Im Rahmen von STYJOBS wurden 11 übergewichtige (BMI:27-42; 6 Jungen, 5 Mädchen) und 11 normalgewichtige (BMI:18-24; 6 Jungen, 5 Mädchen) Jugendliche im Alter von 15 – 25 Jahren untersucht. Das Kollektiv wurde sowohl nach dem Alter als auch nach dem Geschlecht gematcht, sodass jeder Übergewichtige einen gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Partner in der Gruppe der Normalgewichtigen hatte. Folgende Methoden wurden hierfür angewandt.

2.1 Blutprobenentnahme

Die Probanden kamen vormittags nüchtern zu einer Blutabnahme auf die Kinderklinik des LKH-Univ. Klinikums Graz, wobei eine mindestens 6 Stunden vorangegangene Nahrungskarenz eingehalten werden musste. Weiters durfte keine akute Entzündung bestehen, da die Werte der Akut-Phase-Proteine ansonsten verfälscht hätten sein können.

In der Laboruntersuchung wurde das besondere Augenmerk auf die Bestimmung folgender Werte gelegt:

- Leberwerte (AST, ALT, GGT)
- Fettstoffwechsel (Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, oxidiertes LDL, Triglyceride)
- Insulin, Glukose, HOMA-Index
- Adipokine (Adiponektin, Leptin, Resistin)
- Ultrasensitives CRP

2.2 Datenerhebung mittels Fragebogen




In der Anamnese wurden Daten erhoben, welche Gewicht, Größe, Taillen/Hüftverhältnis, Ess- und Sportverhalten erfragten. Weiters wurde eine Familienanamnese im Bezug auf den BMI der Eltern, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine Schwangerschaftsanamnese der Mutter und der Stillzeit durchgeführt (siehe Anhang Fragebogen).

2.3 Lipometrie

Das LIPOMETER (EU Patent Nr. 0516251) strahlt in rascher zeitlicher Abfolge geometrisch wechselnde Lichtmuster durch die Haut in das subkutane Fettgewebe.

Die den Lichtmustern zugeordneten Streulichtanteile aus dem Fettgewebe werden von einem Photodetektor gemessen und vom Computer in Schichtdicken des Fettgewebes umgerechnet. Die Kalibrierung und Evaluierung des Systems erfolgte mit computertomographischen Schnittbildern als Referenz.

Das LIPOMETER ermöglicht eine genaue Beschreibung der individuellen Fettverteilung des gesamten Körpers durch anatomisch standardisierte Messstellen (15 Stellen am gesamten Körper, jeweils links und rechts gemessen). Dies ist gleichsam der „Fingerabdruck“ der individuellen Fettverteilung, die durch Genetik, Lebensstil und Erkrankungen geprägt ist. Durch Vergleich der individuellen Fettverteilung mit in Datenbanken abgelegten Referenzprofilen gesunder Personen gleicher Alters- und Geschlechtsgruppen werden Abweichungen messtechnisch genau erfasst

Die schwarzen Messbalken stellen die aktuellen Messwerte, darunter in  grün=sehr gut,  gelb=mittel,  rot=schlecht die Bewertung aus der Referenzdatenbank und in den Figuren die entsprechende topographische Bewertungsdarstellung als dementsprechende farbige Punktmarkierungen der 15 Messstellen dar.

Mittels statistischer Methoden lassen sich allein auf Grund der Körperfettprofile für Gesunde und erkrankte Personen richtige Zuordnungen zu den einzelnen Gruppen mit bis über 90 % Treffsicherheit machen (45).

In unseren Untersuchungen wurden sowohl die übergewichtigen, als auch die normalgewichtigen Probanden an folgenden 15 Stellen sowohl auf der linken als auch auf der rechten Körperseite vermessen:

- | | |
|--------------------|---------------------------|
| 1. Nacken | 9. Unterer Rücken |
| 2. Trizeps | 10. Hüfte |
| 3. Bizeps | 11. Oberschenkel vorne |
| 4. Oberer Rücken | 12. Oberschenkel seitlich |
| 5. Brust vorne | 13. Oberschenkel hinten |
| 6. Brust seitlich | 14. Oberschenkel innen |
| 7. Oberes Abdomen | 15. Wade |
| 8. Unteres Abdomen | |

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS 14.0© (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Um die Varianzgleichheit zu prüfen, wurde der Levene-Test durchgeführt. Bei allen Variablen, welche die Varianzgleichheit erfüllten, wurde der zweiseitige T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Für alle anderen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt, mit Ausnahme der Leberenzyme, welche mit Hilfe einer multivariaten Varianzanalyse statistisch ausgewertet wurden. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Boxplots.

2.5 fMRI

Das funktionelle MRT ist eine Technik zur Messung der Gehirnaktivität. Es detektiert die Veränderungen in der Oxygenierung des Blutes und im Blutfluss, welche die Antwort auf neuronale Aktivität darstellen. Hämoglobin ist diamagnetisch, sobald es oxygeniert ist, aber paramagnetisch, wenn es deoxygeniert ist. Dieser Unterschied der magnetischen Eigenschaften führt zu kleinen Differenzen im MR-Signal des Blutes, abhängig vom Grad der Oxygenierung. Dies wird als „blood oxygenation level dependent“ (BOLD) bezeichnet. Es kommt zu einer Zunahme des Blutflusses, nachdem die Oxygenierung für einen kurzen Moment abgenommen hat, „initial dip“. Nach ca. 6 Sekunden erreicht der Blutfluss seinen Peak und sinkt wieder auf den Ausgangswert. Die einfachste Stimulation geschieht durch visuelle Reize, welche sich alle 30 Sekunden mit Dunkelheit abwechseln. In den Gehirnarealen, welche durch die Stimulation aktiviert werden, würde man einen Signalanstieg erwarten, obwohl man mit einer Verwischung des Signals aufgrund der verzögerten Erhöhung des Blutflusses rechnen muss. Die Aktivität eines Voxel ist danach definiert, wie genau der zeitliche Ablauf der Signalaktivität dieses Voxel mit dem erwarteten zeitlichen Ablauf korreliert. Voxel, deren Signale eng mit den erwarteten (Aktivität) korrelieren, wird ein hoher „activation score“, jene, die keine Korrelation zeigen, ein niedriger „activation score“ und die, die eine gegenteilige Aktivität zeigen, ein negativer „activation score“ zugeteilt. Mit diesen Informationen kann dann eine „Aktivitätslandkarte“ des Gehirns angefertigt werden.

In aktiven Gehirnarealen sind somit die Oxygenierung des Blutes und der Blutfluss beträchtlich erhöht. Durch Stimulation von außen können nun jene Areale sichtbar gemacht werden, welche dadurch aktiv werden (46).

Porubská K et al. (2006) verwendeten das fMRI um die kortikale Aktivität bei 12 schlanken gesunden Frauen zu messen, während diesen essensbezogene und neutrale Abbildungen gezeigt wurden. Es zeigte sich im Vergleich zu den neutralen bei den essensbezogenen Bildern eine signifikant höhere Aktivität unter anderem im orbitofrontalen Kortex (49).

Rothmund Y et al. (2007) verglichen 13 adipöse und normalgewichtige Probanden im fMRI, während diese visuell mit hochkalorischen und niedrigkalorischen Essensabbildungen konfrontiert wurden. Es zeigte sich bei den adipösen eine selektive Aktivierung im dorsalen Striatum. Weiters konnte ein erhöhter BMI mit Aktivierungen in der anterioren Insula, dem posterioren Gyrus cinguli und dem postzentralen und lateralen orbitofrontalen Kortex assoziiert werden. Die Aktivierungsmuster, welche im dorsalen Striatum und im orbitofrontalen Kortex beobachtet werden konnten, scheinen Dopamin - mediiert zu sein (50).

Holsen LM et al. (2005) führten bei 9 normalgewichtigen Jugendlichen eine ähnliche fMRI-Studie durch. Die Probanden wurden vor und nach dem Essen mittels Abbildungen von schmackhaften Gerichten im fMRI visuell stimuliert. Es konnte gezeigt werden, dass im nüchternen Zustand eine Aktivierung im Bereich der Amygdala, des orbitofrontalen Kortex und der Insula vorhanden war, während postprandial keine Aktivität in diesen Bereichen zu sehen waren. Die Ergebnisse waren ähnlich derer, welche bei Erwachsenen gefunden wurden. Daraus lässt sich schließen, dass die Muster der neuronalen Aktivität, welche mit der individuellen Bedeutung von Essen assoziiert sind, bereits in der Kindheit geprägt werden (51).

Im Rahmen von STYJOBS wurde für die Untersuchung der 22 Probanden (11 übergewichtige und 11 normalgewichtige) im Alter von 15-25 Jahren ein 3 Tesla MR der Firma Siemens von der Universitätsklinik für Radiologie zur Verfügung gestellt.

Die Probanden wurden anhand ihres BMI in 2 Gruppen unterteilt:

Gruppe 0: Normalgewichtige mit BMI zwischen 18 und 24

Gruppe 1: Übergewichtige mit BMI zwischen 27 und 42

Die Jugendlichen kamen im Durchschnitt mit einem Sättigungsgrad von 5 auf einer Skala von 0-10 (0= sehr satt; 5= weder hungrig noch satt; 10= extrem hungrig) auf die Klinik. In jedem Durchgang wurde eine anatomische T1 gewichtete und eine funktionelle Sequenz „gefahren“. Im Rahmen eines „event related“ Design wurden den Probanden jeweils 12 Bilder hochkalorischer und niedrigkalorischer Nahrungsmittel und 12 nahrungsneutrale Bilder gezeigt, welche pseudorandomisiert abgespielt wurden. Die visuelle Stimulationszeit betrug 4

Sekunden pro Bild und wurde von 4-7 Sekunden dauernden Stimulationspausen unterbrochen.

Die cerebrale Aktivierung wurde für folgende Stimuli in beiden Gruppen im Vergleich untersucht:

- Hochkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder
- Hochkalorische Nahrungsmittel > niedrigkalorische Nahrungsmittel
- Niedrigkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder
- Niedrigkalorische Nahrungsmittel > hochkalorische Nahrungsmittel

Folgende Abbildungen hoch- und niedrigkalorischer Nahrungsmittel und neutraler Gegenstände stellen einen Auszug des verwendeten Bildmaterials dar und wurden zur visuellen Stimulation im fMRI verwendet. Die neutralen Bilder und jene mit hoch-kalorischen Nahrungsmittel stammen aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS) (61). Die Abbildungen niedrigkalorischer Nahrungsmittel wurden von uns selbst fotografiert.



Abbildung 8: Bilder hochkalorischer Nahrungsmittel (61)



Abbildung 9: Bilder niedrigkalorischer Nahrungsmittel



Abbildung 10: neutrale Bilder (61)

In der Auswertung wurde, wie schon in den oben erwähnten Studien, eine sichtbare neuronale Aktivität bei der adipösen Gruppe im mesolimbischen System und präfrontalen Kortex, vor allem nach visueller Stimulation mit Bildern hochkalorischer Nahrungsmitteln, erwartet.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Laborergebnisse

Leberfermente

Für die Auswertung der Leberfermente (ALT, AST, GGT) wurde eine multivariante Varianzanalyse herangezogen. Die Voraussetzungen der Normalverteilung, der Varianzhomogenität und der Homoskedastizität für die Variablen AST, ALT und GGT wurden erfüllt. Mittels der multivariaten Varianzanalyse konnte festgestellt werden, dass sowohl die adipösen als auch die normalgewichtigen Probanden keine signifikanten Unterschiede in den Leberparametern zeigten ($F= 2.176$, n.s.).

Fettstoffwechselfparameter

Das Gesamtcholesterin zeigte in der statistischen Auswertung keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen ($t_{20} = 1.174$, n.s.). Die Mittelwerte beider Gruppen lagen unter 200 mg/dl.

Beim HDL-Cholesterin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem adipösen Kollektiv und dem normalgewichtigen Kontrollkollektiv ($t_{20}= 3.707$, $p<.05$). Der Mittelwert des HDL-Cholesterin betrug im adipösen Probandenkollektiv 47,91 mg/dl und im Kontrollkollektiv 65,64 mg/dl. Es konnte somit gezeigt werden, dass adipöse Jugendliche im Durchschnitt einen geringeren Serumspiegel des gefäßprotektiven HDL-Cholesterins aufweisen.

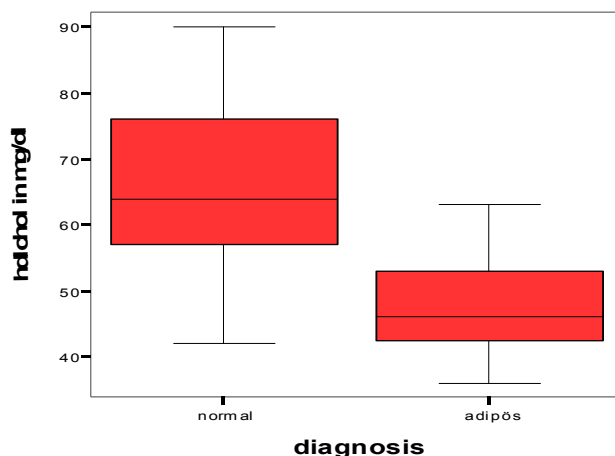


Abbildung 11: Serum-HDL in mg/dl im Gruppenvergleich

In der statistischen Auswertung des LDL-Cholesterins zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den adipösen Probanden und dem normalgewichtigen Kontrollkollektiv ($t_{20} = .334$, n.s.). Der Mittelwert lag in beiden Gruppen jedoch unter dem empfohlenen Grenzwert von 100mg/dl. Auch das oxidierte LDL wies keinen signifikanten Unterschied in den zwei Gruppen auf ($t_{20} = -1.468$, n.s.). Der Mittelwert lag bei den adipösen Probanden bei 35,93mg/dl und bei den Normalgewichtigen bei 31,05 mg/dl.

Bei den Triglyceridwerten zeigte sich keine signifikante Erhöhung in der Gruppe der Adipösen im Vergleich zum normalgewichtigen Kontrollkollektiv ($z = -1.565$, n.s.). Die Mittelwerte der Übergewichtigen lagen aber mit 103,82 mg/dl deutlich über denen der Normalgewichtigen, welche im Durchschnitt einen Wert von 77,09 mg/dl aufwiesen. In einem größeren Kollektiv, im Rahmen von STYJOBS, konnten jedoch signifikant höhere Triglyceridwerte bei den übergewichtigen Probanden gefunden werden.

Glucosestoffwechsel und Insulinresistenz

Die Nüchtern glukose zeigte bei den adipösen Jugendlichen keine signifikante Erhöhung im Vergleich zum normalgewichtigen Kontrollkollektiv ($t_{20} = 1.820$, $p > .05$). Die Nüchtern glukosewerte lagen im Durchschnitt unter dem Grenzwert von 100mg/dl.

Die Insulinwerte zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen ($t_{20} = -1.616$, $p > .05$). Die Mittelwerte lagen bei 7,98 nmol/l bei den Normalgewichtigen und bei 13,77 nmol/l in der Gruppe der Adipösen.

Konklusiv zeigte sich auch im HOMA-Index kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ($t_{20} = -1.348$, $p > .05$). Es konnte jedoch in einem größeren Kollektiv ein Unterschied im Glucosestoffwechsel und der Insulinresistenz gezeigt werden. Im Rahmen von STYJOBS wurde bei Übergewichtigen eine beginnende Insulinresistenz nachgewiesen.

Adipokine

In der Auswertung des Leptins zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Serumspiegels bei den adipösen Probanden im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($t_{20} = -6,356$, $p < .05$). Der Mittelwert der adipösen Gruppe war mit 43,39 ng/ml um das 4fache höher als bei den Normalgewichtigen.

Dies lässt den Schluss zu, dass ein erhöhter Leptinspiegel schon in der Jugend sehr stark mit einer erhöhten Körperfettmasse korreliert.

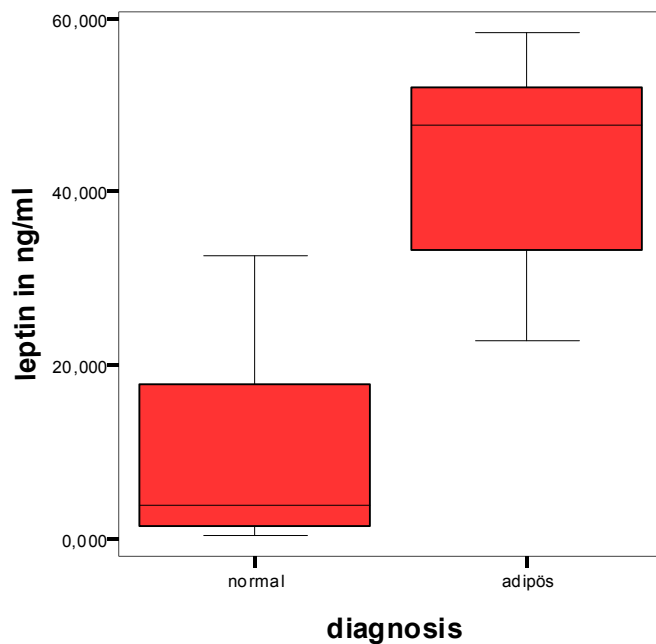


Abbildung 12: Leptin in ng/ml im Gruppenvergleich

Resistin zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($t_{20} = -0.769$, $p < .05$). Aufgrund des nicht signifikanten Unterschieds der Insulin und Glucose-Spiegel zwischen adipösen und normalgewichtigen Jugendlichen war eine Erhöhung des Resistin-Spiegels nicht zu erwarten.

Auch in der Auswertung der Adiponektin-Spiegel zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($t_{20} = 1.257$, $p > .05$). Der Mittelwert lag in der Gruppe der Adipösen mit $9,312 \mu\text{g/ml}$ unter dem der Gruppe der Normalgewichtigen, welcher $12,006 \mu\text{g/ml}$ betrug.

Ultrasensitives CRP

Da die Variable hsCRP die Varianzgleichheit nicht erfüllt, wurde die Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es zeigte sich eine deutlich statistische Signifikanz im Unterschied der Medianwerte beider Gruppen ($z=-2.782$, $p<.05$). Der Mittelwert der adipösen Gruppe war mit 4,27mg/l höher als in der Gruppe der Normalgewichtigen, in der der Mittelwert bei 0,398mg/l lag. Bei dieser Auswertung ist zu beachten, dass ein Wert in der Gruppe der Normalgewichtigen herausgenommen wurde, da der Proband aufgrund einer abklingenden Entzündung einen falsch erhöhten hsCRP-Wert aufwies. Koenig et al. postulierten 2003, dass bei einem hsCRP Wert > 3 mg/l das koronare Risiko um das Doppelte erhöht ist (53). Legt man diese Daten auf unsere Probanden um, könnte man behaupten, dass die adipösen Jugendlichen bereits in ihrem Alter ein erhöhtes koronares Risiko aufweisen. In der folgenden Graphik zeigt sich die Verteilung des hsCRP in den unterschiedlichen Gruppen mittels Boxplots.

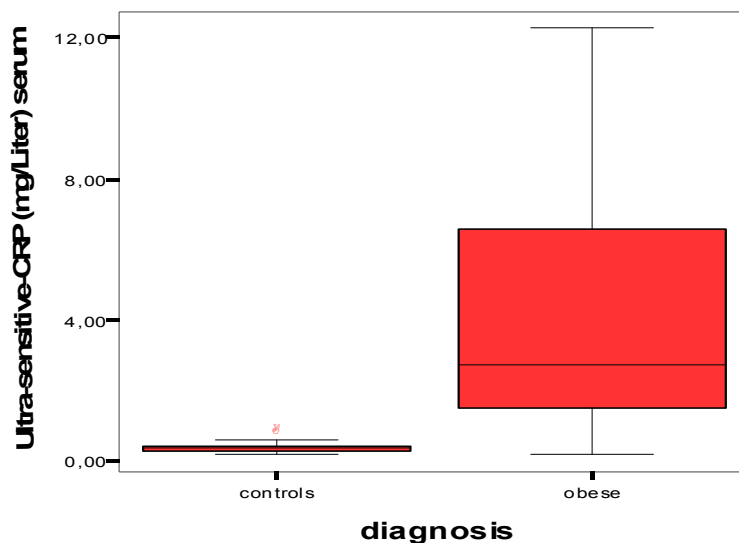


Abbildung 13: hs-CRP in mg/l im Gruppenvergleich

3.2 Auswertung des Fragebogens

Im Folgenden sind jene Anamnesedaten erwähnt, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen errechnet werden konnte.

Der BMI und der BMI-sds („standard deviation score“) waren in der adipösen Gruppe signifikant höher über denen der normalgewichtigen Gruppe ($z = -3.973$, $p < .05$). Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung des BMI-sds in den 2 untersuchten Gruppen:

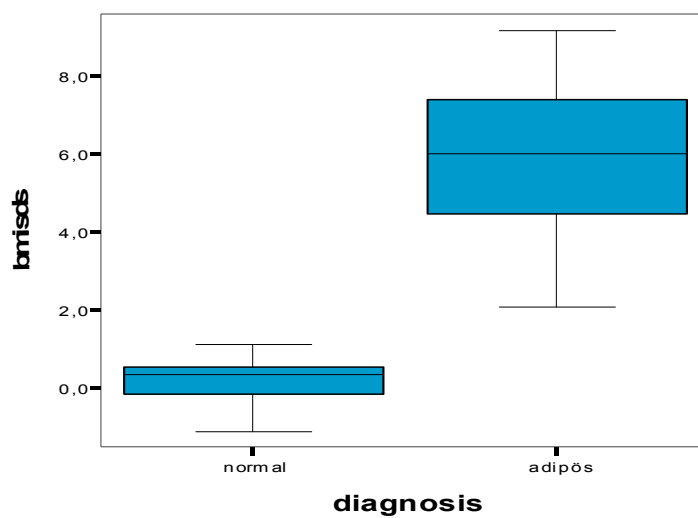


Abbildung 14: BMI-sds im Gruppenvergleich

Weiters konnte ein signifikanter Unterschied in der WHR („waist to hip ratio“) und der WHTR („waist to height ratio“) festgestellt werden (WHR: $z = -3.943$, $p < .05$; WHTR: $z = -3.978$, $p < .05$). Der Normwert der WHR liegt bei < 1 , der WHTR bei $< 0,5$. Sowohl eine hohe WHR als auch eine hohe WHTR lassen auf eine ungünstige Fettverteilung zugunsten des viszeralen Bauchfettes schließen, welches mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Folgende Abbildung zeigt die WHR und WHTR beider Gruppen im Vergleich:

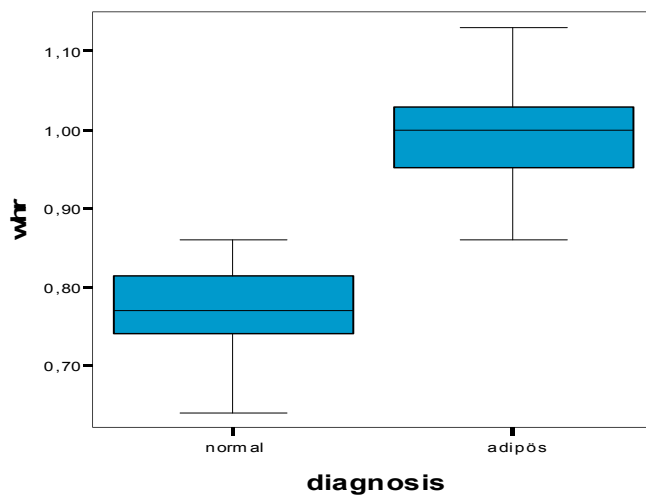


Abbildung 15: WHR im Gruppenvergleich

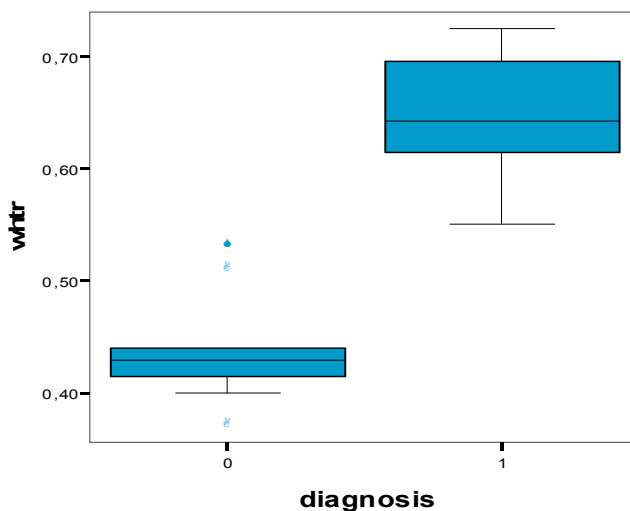


Abbildung 16: WHTR im Gruppenvergleich

Die Daten der Familienanamnese zeigten signifikante Unterschiede im Bezug auf eine bestehende Adipositas in der Familie ($z = -2.624$, $p < .05$) und einer bestehenden Adipositas während der Schwangerschaft der Mutter ($z = -2.156$, $p < .05$). Dies deutet auf eine positive Familienanamnese als Risikofaktor für die Entwicklung juveniler Adipositas hin. Weiters bestätigen diese Ergebnisse, dass eine Adipositas der Mutter während der Schwangerschaft sich bereits pränatal auf den kindlichen Stoffwechsel auswirkt, was von Levin BE et al. 1998 an Ratten bewiesen wurde (19).

Auch die Stilldauer zeigte signifikante Unterschiede in beiden Gruppen im Zusammenhang mit einer bestehenden Adipositas ($z = -2.357$, $p < .05$). Es konnte gezeigt werden, dass die Stilldauer in der nicht adipösen Kontrollgruppe länger war als in der Gruppe der adipösen Jugendlichen. Das deutet auf einen protektiven Effekt des Stillens im Bezug auf die Entwicklung einer juvenilen Adipositas hin.

3.3 Lipometrie

In der Lipometrie wurden 15 Körperstellen an der linken und rechten Körperhälfte mittels Lipometer vermessen und ein Mittelwert gebildet. Die unterschiedlichen Messpunkte zeigen somit die Fettverteilung der gesunden und adipösen Gruppe. So lassen sich Unterschiede im Bezug auf eine eher stamm-betonte („Apfelform“) oder eine eher subkutane Fettverteilung („Birnenform“) erkennen und folgende Risikoprofile für kardiovaskuläre Komplikationen erstellen. Die folgenden Ergebnisse wurden bei erfüllter Varianzgleichheit mittels T-Test und bei nicht - erfüllter Varianzgleichheit mittels Mann-Whitney-U-Test statistisch ausgewertet.

Die adipöse Gruppe zeigt im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe deutliche Anzeichen einer vor allem stammbetonten Fettsucht (siehe Tabelle 3). Alle Ergebnisse der Messpunkte im Bereich des Körperstammes liegen bei den adipösen Jugendlichen signifikant über denen des normalgewichtigen Kontrollkollektivs. Es zeigt sich hiermit eine deutliche Fettverteilung vor allem am Körperstamm („Apfeltyp“), was mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Nach Mangge H. et al. (2008) zeigt vor allem der für die Stammfettsucht repräsentative Messpunkt „Nacken“ eine enge Korrelation mit der Verbreiterung der Intima in der Arteria Carotis (IMT). Dies ist wiederum ein Marker für die Früharteriosklerose (54). Die übergewichtigen Probanden dieser Studie weisen einen signifikant höheren Messwert „Nacken“ auf als die Gruppe der Normalgewichtigen. Dies lässt

auf bereits bestehende Gefäßveränderungen bei den adipösen Jugendlichen schließen. Weiters konnte ein signifikanter Unterschied in den Messpunkten „Oberschenkel vorne“ und „Oberschenkel innen“ festgestellt werden.

Tabelle 3: Auswertung der Lipometriemesspunkte

Messpunkte der Lipometrie	Mittelwert (Gruppe „adipös“ in mm)	Mittelwert (Gruppe „normalgewichtig“ in mm)	z	t20	p value
1. Nacken	12,43	3,84	-3.842		<0.001
2. Trizeps	13,04	7,09		-4.068	0.001
3. Bizeps	11,35	3,90		-5.705	<0.001
4. Rücken oben	10,57	3,71	-3.975		<0.001
5. Brust vorne	20,15	3,65		-12.428	<0.001
6. Brust seitl.	18,00	5,31		-7.835	<0.001
7. Bauch oben	12,40	6,60	-3.121		0.002
8. Bauch unten	11,70	8,15	-2.003		0.045
9. Rücken unten	10,43	7,09		-2.085	0.05
10. Hüfte	13,46	10,03		-1.606	n.s.
11. Oberschenkel vorne	8,63	5,03	-2.727		0.006
12. Oberschenkel seitlich	7,17	5,36		-1.555	n.s.
13. Oberschenkel hinten	5,34	4,07	-1.051		n.s.
14. Oberschenkel innen	9,95	4,60		-4.279	<0.001
15. Wade	4,83	3,71		-1.550	n.s.

3.4 fMRI (55)

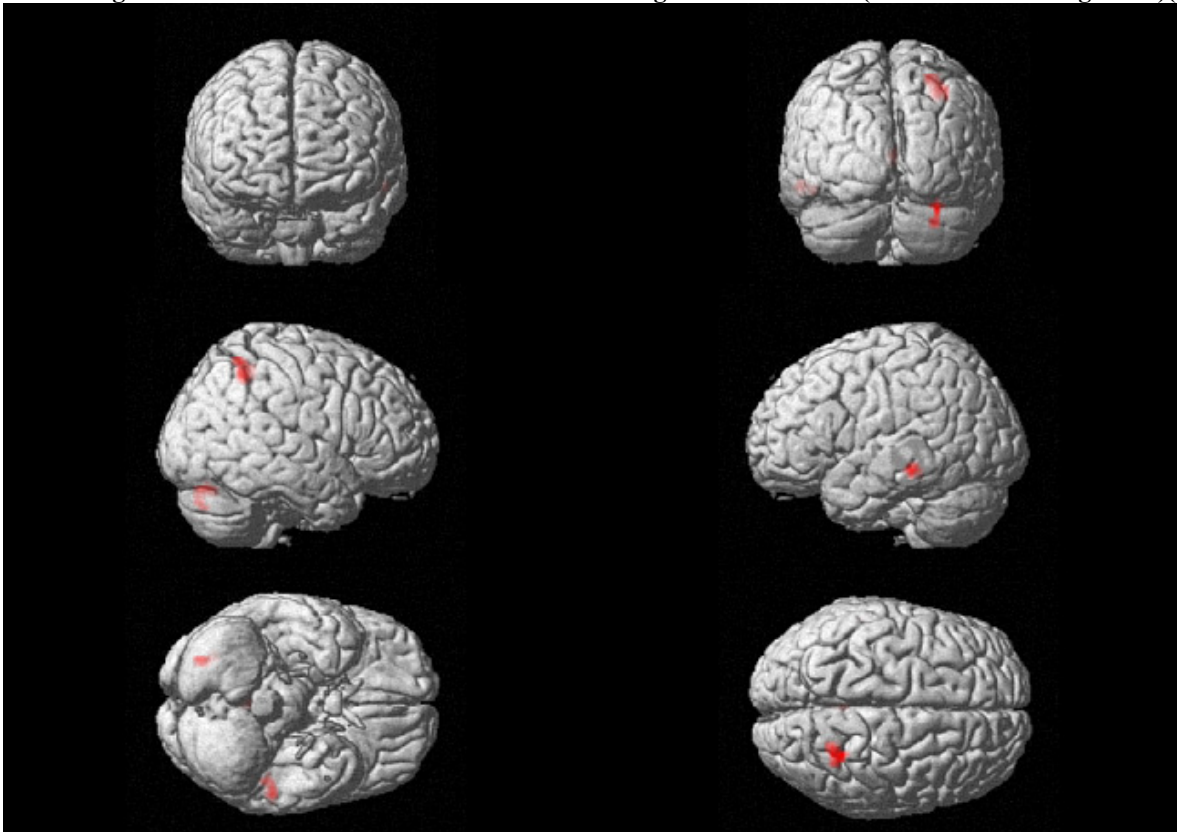
3.4.1 Gruppenvergleich: Adipöse gegen Kontrolle

Hochkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder

Es zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den adipösen Probanden eine deutliche Aktivitätssteigerung in bestimmten Bereichen des Gehirns (hochkalorische Nahrungsmittel versus neutrale Bilder). Folgende Gebiete zeigten eine statistische signifikante Aktivitätserhöhung ($p=0.005$):

- Gyrus angularis rechts
- Gyrus supramarginalis rechts
- Gyrus temporalis medialis rechts
- Vermis
- Cerebellum Crus

Abbildung 17: aktive Areale bei hochkalorischer Nahrung>neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt)(55)

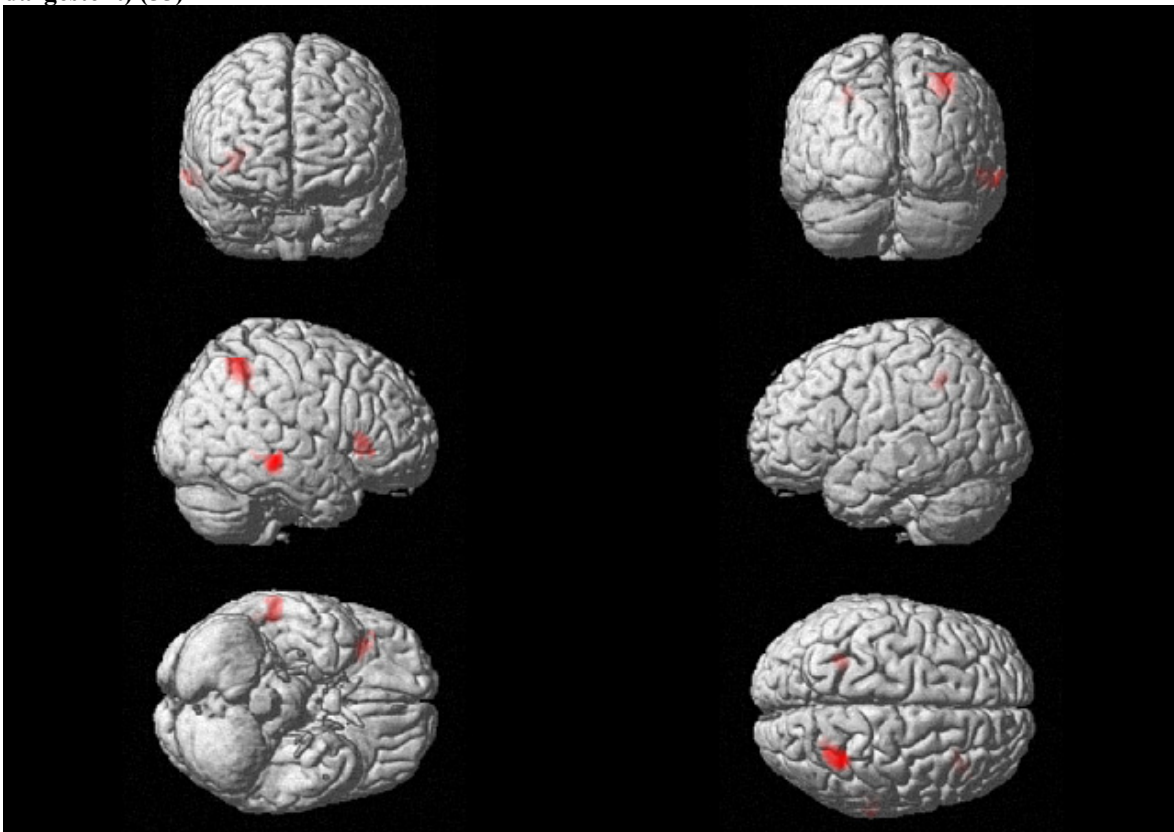


Hochkalorische Nahrungsmittel > Niedrigkalorische Nahrungsmittel

Es zeigte sich bei in diesem Vergleich in der Gruppe der adipösen Jugendlichen eine signifikante Aktivitätssteigerung in folgenden Arealen des Gehirns ($p= 0.005$).

- Gyrus angularis rechts
- Gyrus supramarginalis rechts
- Insula rechts
- Gyrus frontalis (orbital) rechts
- Gyrus temporalis medialis rechts
- Gyrus angularis links

Abbildung 18: aktive Areale bei hochkalorischer > niedrigkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)

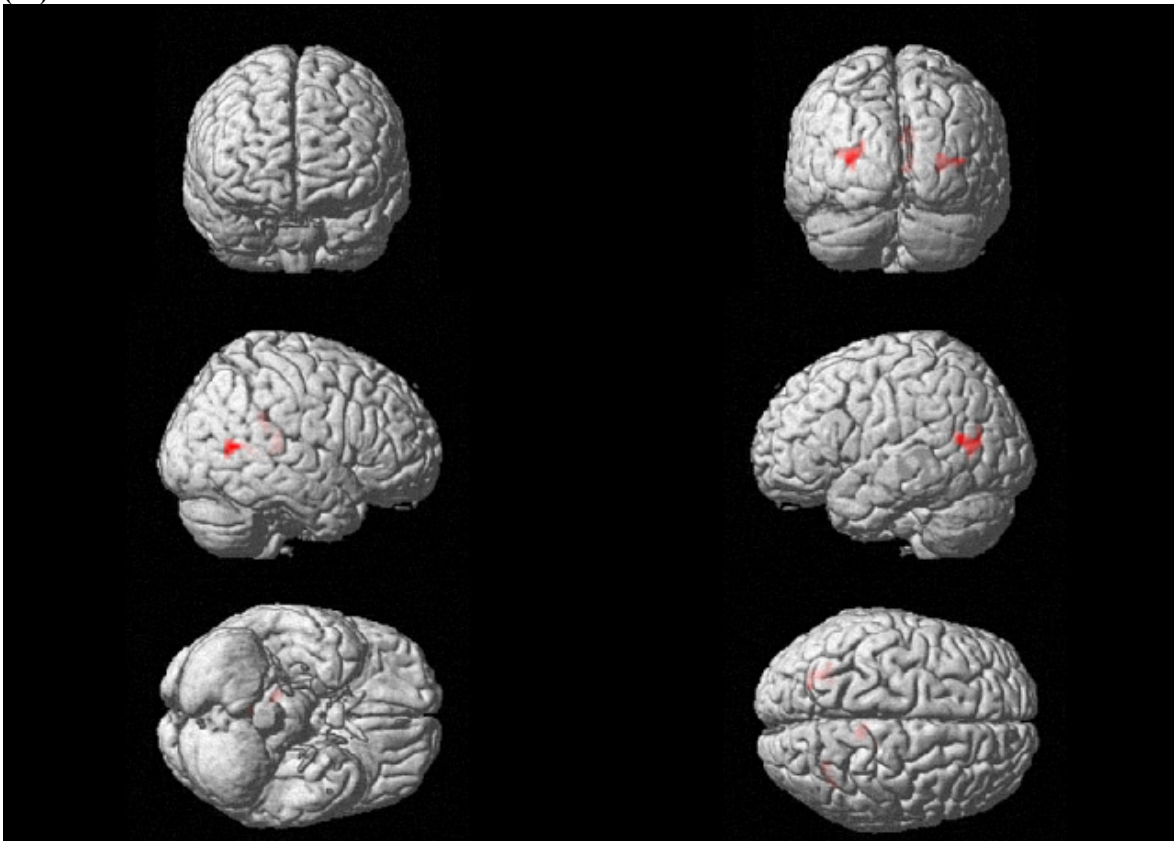


Niedrigkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder

Im Vergleich von niedrigkalorischen Nahrungsmitteln zu neutralen Bildern zeigte sich bei den adipösen Probanden eine signifikante Aktivitätssteigerung in folgenden Arealen des Gehirns ($p= 0.005$).

- Cingulum posterior rechts
- Sulcus calcarinus links
- Gyrus temporalis medialis rechts
- Sulcus calcarinus rechts
- Precuneus rechts
- Thalamus rechts

Abbildung 19: aktive Areale bei niedrigkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt)
(55)

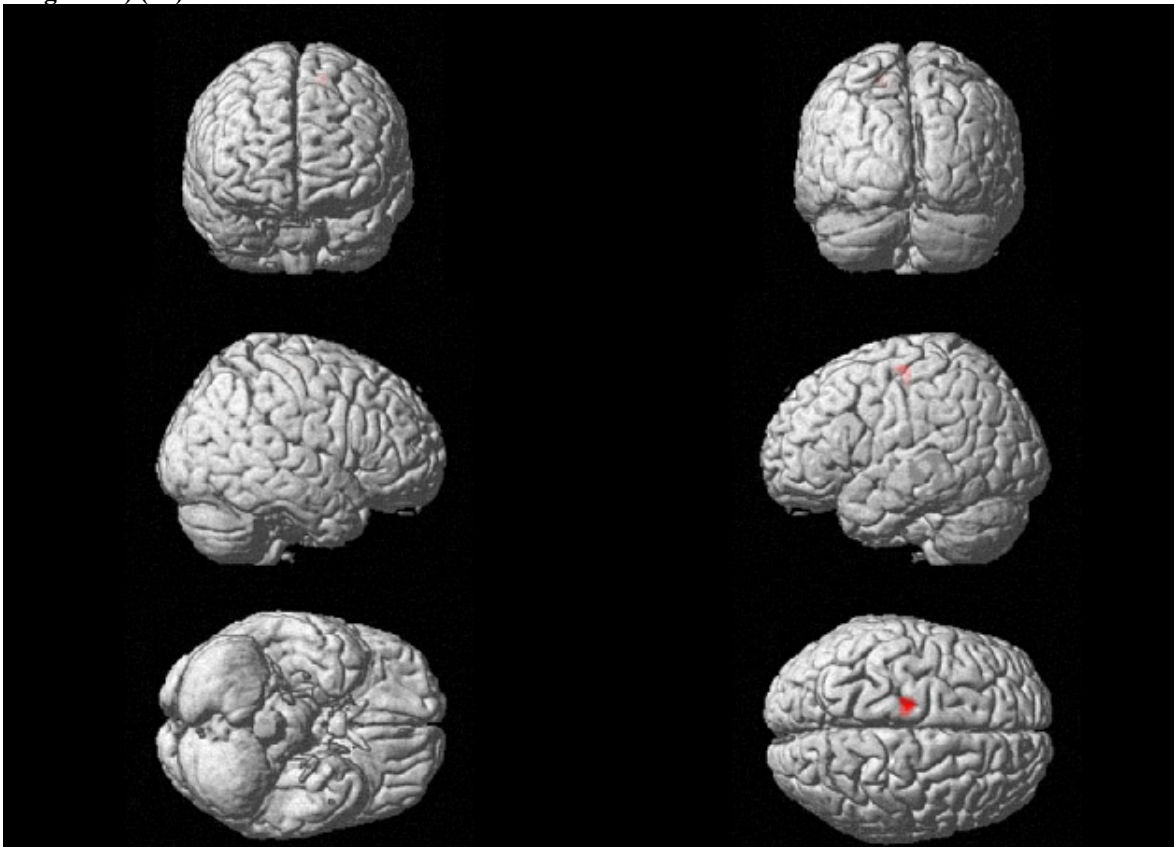


Niedrigkalorische Nahrungsmittel > Hochkalorische Nahrungsmittel

Es zeigte sich im Vergleich von niedrigkalorischen Nahrungsmitteln > hochkalorischen Nahrungsmitteln, in der adipösen Gruppe eine Aktivitätssteigerung in wenigen Bereichen des Gehirns im Vergleich zum normalgewichtigen Kontrollkollektiv. Folgende Areale zeigten eine signifikante Aktivitätssteigerung ($p=0.005$).

- SMA (supplementary motor area) links
- Gyrus praecentralis links

Abbildung 20: aktivierte Areale bei niedrigkalorischer > hochkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)

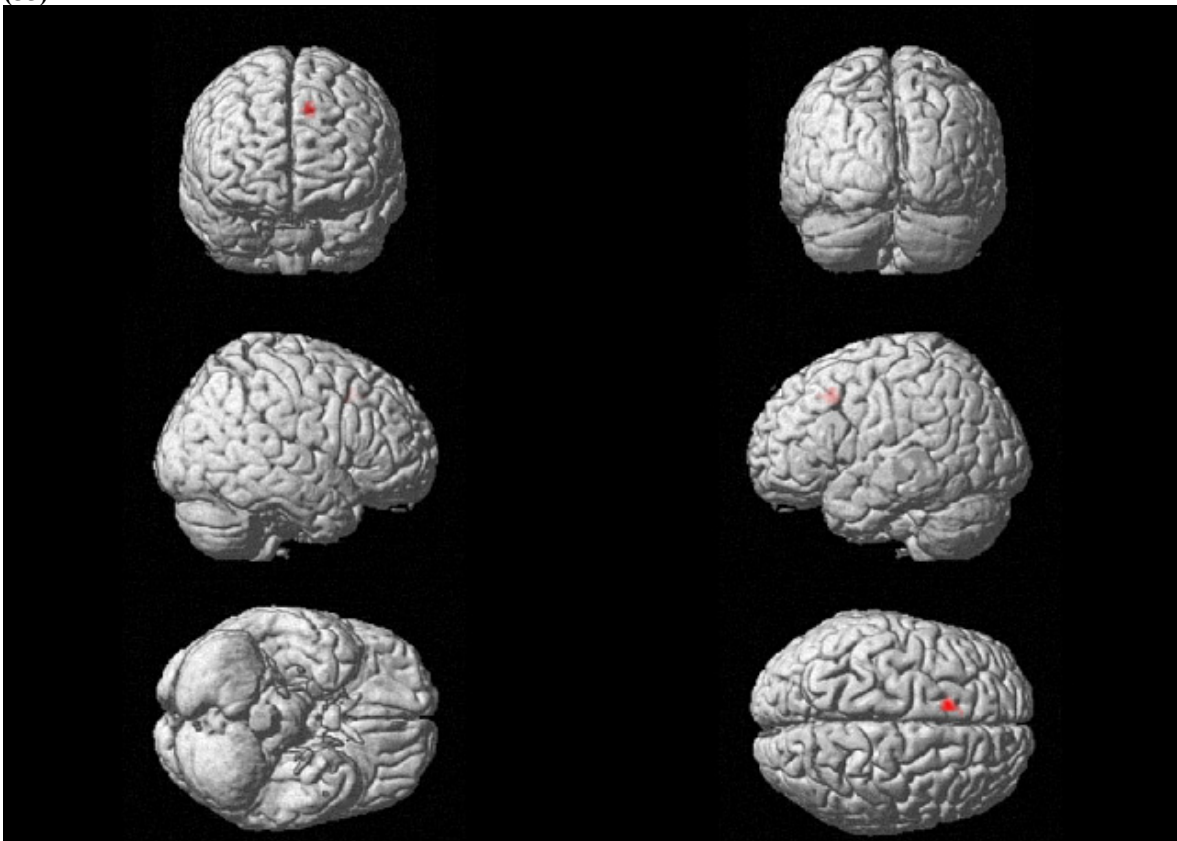


3.4.2 Gruppenvergleich: Kontrolle gegen Adipöse

Hochkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder

Im normalgewichtigen Kontrollkollektiv zeigte sich nur im Gyrus frontalis medius links eine signifikant höhere Aktivierung als in der Gruppe der Übergewichtigen ($p=0.005$) beim Vergleich von hochkalorischen Nahrungsmitteln zu neutralen Bildern.

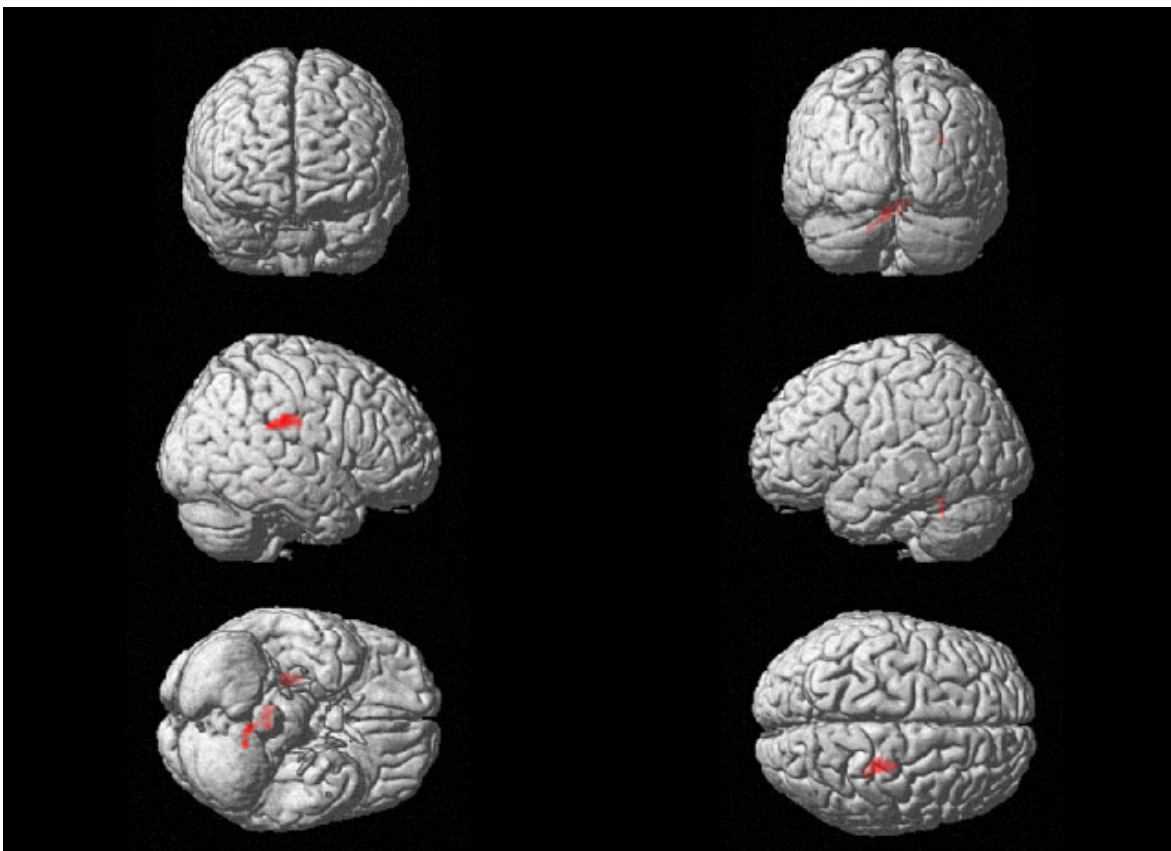
Abbildung 21: aktive Areale bei hochkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt) (55)



Hochkalorische Nahrungsmittel > niedrigkalorische Nahrungsmittel

Im Vergleich von hochkalorischen und niedrigkalorischen Nahrungsmitteln konnte nur im Vermis eine signifikante Aktivitätssteigerung in der Kontrollgruppe im Vergleich zum adipösen Kollektiv nachgewiesen werden ($p=0.005$). Andere Areale, welche eine eindeutige Aktivierung zeigten, konnten nicht genau zugeordnet werden. Sie befinden sich an der Grenze von Parietal- und Frontallappen und im Bereich der Hirnbasis.

Abbildung 22: aktive Areale bei hochkalorischer > niedrigkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)

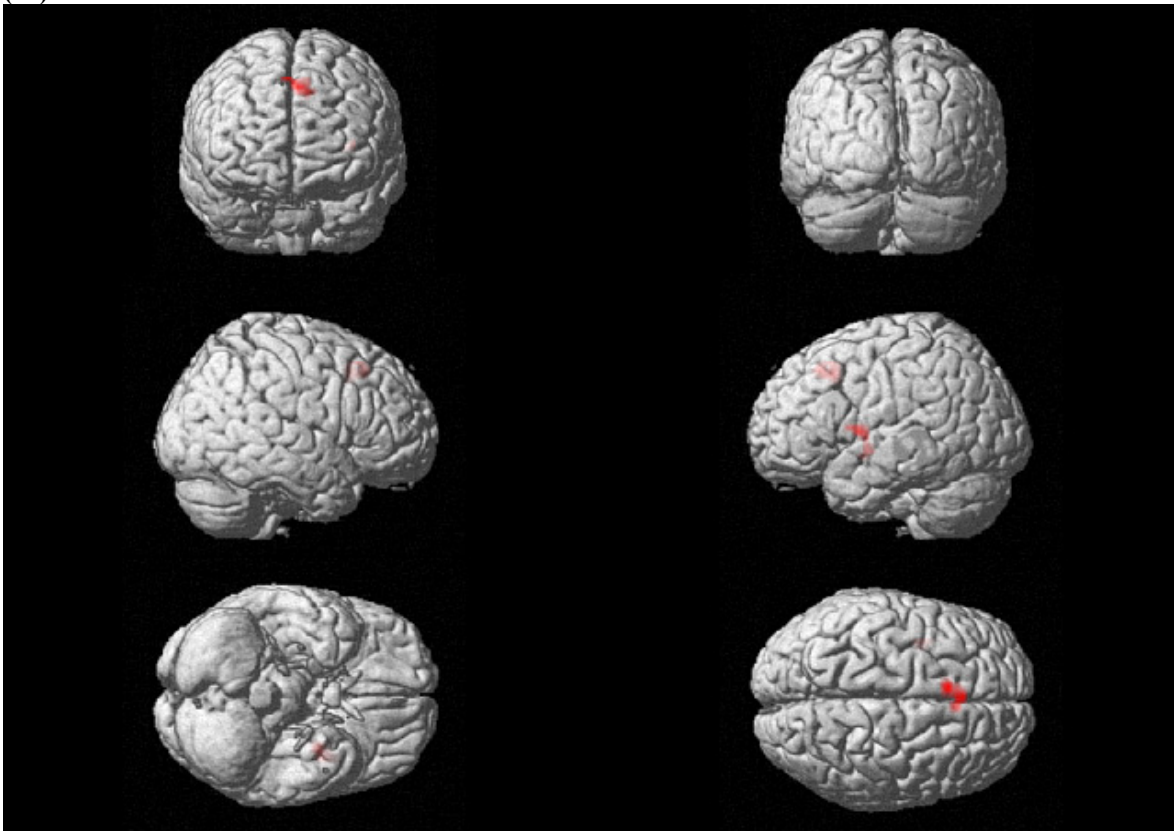


Niedrigkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder

Es zeigten sich in der Kontrollgruppe im Vergleich zum adipösen Kollektiv bei der visuellen Stimulation mit niedrigkalorischen Nahrungsmitteln eine deutlich gesteigerte Signalaktivität im Vergleich zu den neutralen Bildern ($p= 0.005$). Folgende Areale wurden dabei aktiviert.

- Gyrus frontalis medius
- SMA (supplementary motor area) rechts
- Insula
- Putamen links

Abbildung 23: aktive Areale bei niedrigkalorischer Nahrung > neutrale Bilder (in roter Farbe dargestellt) (55)

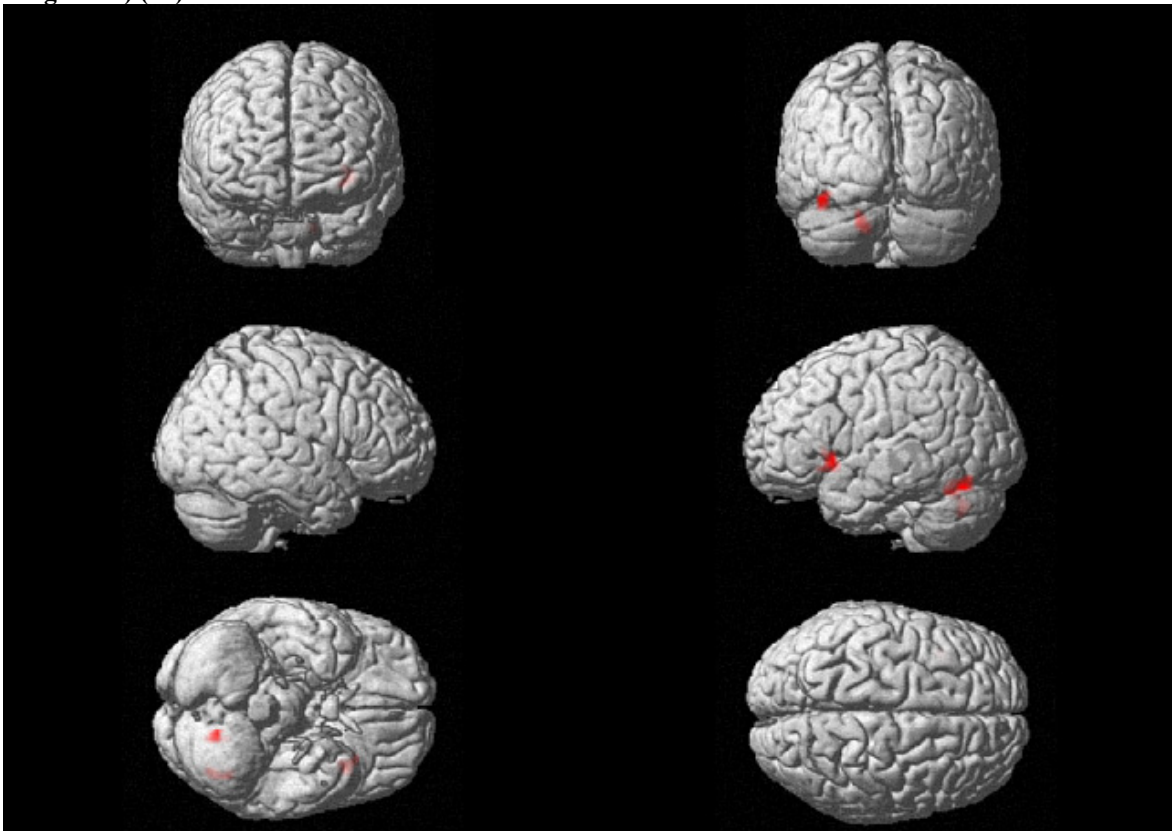


Niedrigkalorische Nahrungsmittel > Hochkalorische Nahrungsmittel

Bei den Abbildungen niedrigkalorischer Nahrungsmittel zeigte sich in der Gruppe der Normalgewichtigen im Vergleich zu den hochkalorischen Nahrungsmitteln eine signifikante Aktivierung in folgenden Bereichen ($p=0.005$).

- Cerebellum
- Insula

Abbildung 24: aktivierte Areale bei niedrigkalorischer > hochkalorischer Nahrung (in roter Farbe dargestellt) (55)



Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene messbare Parameter juveniler Adipositas zu finden und diese mit einem normalgewichtigen Kontrollkollektiv zu vergleichen. Neben der Laboranalyse und der Lipometrie wurde eine Untersuchung mittels fMRI durchgeführt. Dies diente zur Analyse cerebraler Prozesse während visueller Stimulation, um eventuelle Zusammenhänge mit dem mesolimbischen - dopaminergen Belohnungssystem herzustellen. Dies wurde in einigen Studien bereits als maßgebender Trigger in der Entstehung von Sucht und Abhängigkeit beschrieben.

Laborergebnisse

In der Untersuchung der Laborparameter zeigte sich bei Adipösen ein signifikant vermindertes HDL-Cholesterin im Vergleich zur Gruppe der Normalgewichtigen. Der Mittelwert lag mit 47,91 mg/dl deutlich unter dem Mittelwert der normalgewichtigen Gruppe, in welcher der Mittelwert 65,64 mg/dl betrug. Das HDL-Cholesterin ist seit langem ein bekannter protektiver Faktor in der Entstehung von Arteriosklerose und deren Folgeerkrankungen. Der „childhood obesity report“ zeigte, dass bei Kindern deren BMI über der 97. Perzentile lag, die Serum HDL-Werte erniedrigt waren (28). Katzmarzky et al. veröffentlichten 2003 eine Untersuchung über den Nutzen von Richtlinien für die Klassifikation von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. Von den 410 Buben und 337 Mädchen aus Quebec zeigten die Übergewichtigen erniedrigte HDL-Werte. Sowohl bei den Buben als auch bei den Mädchen war ein signifikanter Unterschied festzustellen (HDL-Buben: $p=0.002$, HDL-Mädchen: $p=0.002$) (56). Mit einer ausreichenden Bewegungstherapie und durch Gewichtsreduktion kann das HDL-Cholesterin gesteigert werden (1); dies stellt für unsere adipöse Probandengruppe eine Therapieempfehlung dar.

Die anderen Fettstoffwechselwerte wie LDL-Cholesterin und Triglyceride zeigten wider erwarten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, obwohl die Mittelwerte der Adipösen über denen der Normalgewichtigen lagen. In einem größeren Kollektiv konnte jedoch eine signifikante Erhöhung dieser Parameter in der Gruppe der übergewichtigen Jugendlichen nachgewiesen werden. Auch hier können die Werte der Adipösen durch regelmäßige Bewegung und Gewichtsreduktion denen der Normalgewichtigen angeglichen werden.

In der Laboranalyse zeigte sich außerdem eine Erhöhung des Serumleptins in der Gruppe der Adipösen um das 4-fache im Vergleich zum normalgewichtigen Kontrollkollektiv. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Leptinspiegel bei adipösen Personen im Durchschnitt höher waren als bei altersentsprechenden Normalgewichtigen. Dies lässt den Schluss einer Leptinresistenz zu, welche bereits im frühen Kindesalter entsteht (13). In unserem Probandenkollektiv kann diese Annahme bestätigt werden, denn trotz einer geringen Probandenzahl zeigten die Übergewichtigen signifikant höhere Leptinspiegel. Man kann davon ausgehen, dass bereits bei diesen adipösen Jugendlichen eine Leptinresistenz besteht. Weiters wurde gezeigt, dass bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK höhere Leptinspiegel auftraten als bei koronar gesunden Patienten. Schlussfolgernd kann ein erhöhter Leptinspiegel als kardiovaskulärer Risikofaktor bezeichnet werden (1). Für die Jugendlichen unserer Untersuchungsgruppe bedeutet dies, dass sie trotz ihres jungen Alters gefährdet, sind bereits koronare Veränderungen aufzuweisen.

Bei den untersuchten Adipokinen, wie Resistin und Adiponektin, konnte in dem untersuchten Kollektiv kein Bezug zur Adipositas hergestellt werden.

Das eindrucksvollste Ergebnis der Laboranalyse brachte das high-sensitive CRP. Der Mittelwert der adipösen Gruppe war mit 4,27mg/l deutlich höher als in der Gruppe der Normalgewichtigen, in der der Mittelwert bei 0,398mg/l lag. Das hsCRP ist als Marker zur Erkennung der Frühatherosklerose in Verwendung. Koenig et al. zeigten, dass bei einem Wert > 3mg/l das Risiko einer koronaren Herzerkrankung um das Doppelte erhöht ist. Eine weitere Studie zeigte anhand von 137 Personen, dass bei erhöhtem hsCRP auch das Auftreten eines metabolischen Syndroms und einer Insulinresistenz wahrscheinlicher waren (52). Somit kann auch das hsCRP als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen identifiziert werden. Für unsere adipöse Studienpopulation bedeutet dies, dass sie einem doppelt so hohen Risiko ausgesetzt sind, an einer KHK zu erkranken im Vergleich zum normalgewichtigen Kontrollkollektiv.

Zusammenfassend lassen sich in der Laboranalyse drei Parameter herausfiltern, welche zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied zeigten. Sowohl ein erniedrigte HDL, als auch erhöhte Leptin- und hsCRP-Spiegel stellen jeweils eigenständige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Allein durch die Auswertung der Laborergebnisse lässt sich behaupten, dass die untersuchte Gruppe der adipösen Jugendlichen ein wesentlich höheres Risiko für zukünftige Herz-Kreislaufkrankungen trägt als die normalgewichtigen Jugendlichen aus der Kontrollgruppe.

Auswertung der Anamnesedaten

In der Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten zeigte sich bei den adipösen Jugendlichen eine deutlich erhöhte WHR („Waist to hip ratio“) und WHTR („waist to height ratio“) im Vergleich zu den Normalgewichtigen. Zwiauer u. Widhalm et al. wiesen in einer Studie 1992 nach, dass es einen Zusammenhang zwischen Fettverteilung und Übergewicht gibt. Übergewicht ist also nicht gleich Übergewicht. Es stellte sich heraus, dass vor allem eine abdominelle Fettverteilung mit kardiovaskulären Risikofaktoren verknüpft ist. Von 105 Kindern zwischen 10-14 Jahren wurde die WHR berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Lipidwerte, als auch Insulin, Glukose und die Blutdruckwerte mit der WHR korrelieren (30). Bei den untersuchten Probanden im Rahmen von STYJOBS zeigte sich, dass die WHR der adipösen Jugendlichen über dem Normwert von <1 und die WHTR über dem Normwert von $<0,5$ lagen. Die Werte des Kontrollkollektiv lagen hingegen alle im Normbereich. Somit konnte gezeigt werden, dass bei den übergewichtigen Probanden ein hauptsächlich abdominelles Fettverteilungsmuster vorliegt, welches mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist.

In der Anamnese konnte weiters erhoben werden, dass eine Adipositas in der Familie und vor allem eine Adipositas der Mutter während der Schwangerschaft signifikant häufiger in der Gruppe der übergewichtigen Jugendlichen vorkam als in der Gruppe der Normalgewichtigen. Es ist anzunehmen, dass genetische Faktoren eine große Rolle zur interindividuellen Variabilität des BMI einer Bevölkerungsgruppe beitragen. Das Risiko, ein adipöser Erwachsener zu werden, steigt um das 3fache, sobald einer der beiden Elternteile adipös ist und um das 13fache, sobald beide Elternteile adipös sind (11). Es scheint auch bei den von uns untersuchten adipösen Jugendlichen einen Zusammenhang zwischen einer bestehenden Adipositas in der Familie und der Entwicklung einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter zu geben. Weiters gibt es die Vermutung, dass Übergewicht der Mutter in der Schwangerschaft sich auf das Risiko, ein adipöses Kind zu werden, auswirkt. In Beobachtungsstudien konnte ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und einem erhöhten Geburtsgewicht des Kindes bewiesen werden, obwohl es schwierig ist zu sagen, ob hier die Genetik oder intrauterine Faktoren ausschlaggebend waren.(18) In Studien mit Ratten konnte jedoch gezeigt werden, dass Ratten, die ernährungsbedingt adipös waren, schwerere Nachkommen hatten als jene mit gleichem Genotyp, aber normalem Gewicht.(19) Die Ergebnisse unserer der anamnestisch erfragten Daten in unserer Untersuchung lässt den Schluss zu, dass sich eine Adipositas in der Schwangerschaft auf den Ernährungszustand des

Kindes auswirkt. Eine Adipositas trat signifikant häufiger auf, wenn die Mutter in der Schwangerschaft unter Übergewicht litt.

Als letzter Unterschied in den anamnestisch erhobenen Daten ist die Stilldauer als Risikofaktor für die Entwicklung einer juvenilen Adipositas zu nennen. Es zeigte sich bei unseren Probanden ein signifikanter Unterschied in der Stilldauer im Bezug auf das Körpergewicht. Die Studienergebnisse in der Literatur sind nicht homogen, es zeigte sich jedoch mehrfach ein protektiver Effekt des Stillens. Die Zahl der übergewichtigen gestillten Kinder scheint kleiner zu sein, als jene der nicht gestillten Kinder (1). Wir konnten bei unseren Untersuchungen einen protektiven Effekt des Stillens feststellen, denn es gab in der Gruppe der Übergewichtigen mehr nicht gestillte oder nur kurz gestillte Kinder, als in der Gruppe der Normalgewichtigen.

Zusammenfassend lässt sich behaupten, dass eine bereits bestehende Adipositas in der Familie, eine Adipositas der Mutter und die Stilldauer einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung von Übergewicht im Jugendalter haben. Weiters zeigt sich bei einer erhöhten WHR und WHTR der Jugendlichen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen in der Zukunft.

Lipometrie

In den 15 Messpunkten der Lipometrie zeigte sich bei den adipösen Jugendlichen vor allem am Stamm ein signifikanter Unterschied in der subkutanen Fettschicht. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Gruppe der Adipösen eine bevorzugt stammbetonte Fettverteilung vorlag, welche einem „Apfeltyp“ entspricht, was auf einen erhöhten viszeralen Fettanteil im Körper schließen lässt. Nach Mangge H. et al. (2008) korreliert vor allem der Messpunkt „Nacken“ mit einer Intimaverbreiterung der Arteria carotis. Dies lässt auf eine bereits bestehende Gefäßveränderung im Sinne eines Frühstadiums einer Atherosklereose schließen (54). Auch bei der von uns durchgeführten Lipometrie zeigte sich ein signifikant höherer Messwert „Nacken“ in der Gruppe der adipösen Jugendlichen. Dies lässt darauf schließen, dass die adipösen Jugendlichen eine ungünstige Fettverteilung haben, welche die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen begünstigt. In der weiteren Folge kann man annehmen, dass sich durch sportliche Intervention und Ernährungsumstellung das viszerale Fettvolumen vermindern lässt, und somit der Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen entgegengewirkt werden kann.

fMRI

hochkalorische Nahrungsmittel:

Im Vergleich von hochkalorischen Nahrungsmitteln zu neutralen Bildern wies die Gruppe der Adipösen eine Aktivierungssteigerung im Gyrus angularis rechts, im Gyrus supramarginalis rechts und im Gyrus temporalis medius rechts auf. Im Vergleich zu niedrigkalorischer Nahrung waren bei Abbildungen hochkalorischer Nahrungsmittel ebenfalls der Gyrus angularis rechts und links, der Gyrus supramarginalis rechts und der Gyrus temporalis medialis rechts aktiv.

Der Gyrus angularis spielt eine wichtige Rolle für die Integration visueller Reize mit Gedächtnisleistungen und für sprachliche Äußerungen. Auf der rechten Seite wird dem Gyrus angularis aufgrund der afferenten Verbindung mit dem sekundären Hörzentrum die Leistung des Erinnerns von Tönen zugeschrieben.

Der Gyrus supramarginalis bildet gemeinsam mit dem Gyrus angularis das sensorische Sprachzentrum (Wernicke Sprachzentrum).

Der Gyrus temporalis medius beherbergt multimodale Assoziationsareale, welche in perzeptive und mnestiche Integration involviert sind (60).

Sowohl der Gyrus angularis, der Gyrus supramarginalis als auch der Gyrus temporalis medialis befinden sich im Temporallappen. Es bestehen ausgeprägte Verbindungen zwischen temporalen Strukturen und dem limbischen System, welches dopamin-mediiert mit der Entstehung von Sucht- und Abhängigkeit assoziiert ist. Die wahrgenommenen Reize erhalten dort die „affektive Färbung“. Gautier et al. zeigten anhand von 13 adipösen und 13 schlanken Frauen bereits, dass es vor allem vor einer Mahlzeit zu einer vermehrten Aktivität des Temporallappens während visueller Stimulation kommt (57). **Dies lässt den Schluss zu, dass der Temporallappenregion bei der visuellen Stimulation mit hochkalorischen Nahrungsmitteln eine besondere Bedeutung zukommt.**

Weiters waren beim Stimulus „hochkalorische Nahrungsmittel“ in der Gruppe der Adipösen folgende Areale aktiv: Cerebellum, orbitofrontaler Kortex rechts und Insula rechts.

Das Cerebellum ist das übergeordnete motorische Zentrum, welches Afferenzen aus dem Vestibular- und Bewegungsapparat, den kortikalen Zentren integriert und durch Rückmeldung zum Motokortex und zu den motorischen Hirnstammzentren die Motorik beeinflusst (60). Killgore W et al. 2003 und Rothmund Y et al. 2007 wiesen in ähnlichen Studien bereits eine deutliche Aktivierungssteigerung im Cerebellum nach (50, 58). Die genaue Bedeutung dieser Ergebnisse scheint bis heute noch nicht ganz geklärt zu sein.

Die Aktivierung des orbitofrontalen Kortex bei den adipösen Jugendlichen während visueller Stimulation mit hochkalorischen Nahrungsmitteln wurde von vielen Studien bereits gezeigt. Der orbitofrontale Kortex wird mit der Motivation zu essen in Verbindung gebracht (42). Holsen LM et al. (2005), Porubska K et al. (2006) und Rothmund Y et al. (2007) zeigten, dass bei Abbildungen von hochkalorischen Nahrungsmitteln der orbitofrontale Kortex besonders aktiv zu sein scheint (49, 50, 51). In unserer Untersuchung mittels fMRI zeigte sich bei den adipösen Jugendlichen eine vermehrte Aktivität des präfrontalen Kortex während visueller Stimulation mit hochkalorischen Nahrungsmitteln. Dies lässt den Schluss zu, dass der präfrontale Kortex eine wesentliche Rolle in der Motivation etwas Hochkalorisches zu essen spielt.

Die Insula enthält den gustatorischen Kortex. Die Aktivierung dieses Gebiets während visueller Stimulation wurde bereits von Holsen L et al. 2005 nachgewiesen (51). Es scheint, dass die hochkalorischen Nahrungsmittel, welche unsere Probanden als besonders schmackhaft empfanden, zu einer gesteigerten Aktivität im gustatorischen Kortex führen.

In der Gruppe der normalgewichtigen Jugendlichen zeigte sich bei Vergleich hochkalorische Nahrungsmittel > neutrale Bilder vor allem eine Aktivierung im Bereich des Gyrus frontalis medius. Aus dem Gyrus frontalis medius treten Fasern für die Bewegungen der willkürlichen Augenmuskeln auf (60). Es wird nicht angenommen, dass die gesteigerte Aktivität in diesem Bereich eine wichtige Rolle in dieser Untersuchung spielt.

Niedrigkalorische Nahrungsmittel:

Bei der visuellen Stimulation mit niedrigkalorischen Nahrungsmitteln im Vergleich zu neutralen Bildern zeigte sich in der Gruppe der Adipösen eine gesteigerte Aktivität im Cingulum posterior bds., im Sulcus calcarinus, im Gyrus temporalis medius, im Precuneus und im Thalamus. Im Vergleich zu hochkalorischen Nahrungsmitteln zeigte sich eine vermehrte Aktivität im Bereich des SMA und dem Gyrus praecentralis in der adipösen Teilnehmergruppe.

Das Cingulum gehört funktionell zum limbischen System und führt assoziative Fasern. Es nimmt Fasern vom Kortex auf und gibt sie an benachbarte Windungen wieder ab. Der Gyrus cinguli anterior und posterior spielen außerdem für die Entstehung von Emotionen eine große Rolle (60). Rothmund et al. 2007 zeigten eine Aktivierung des Cingulum posterior bei adipösen Frauen, vor allem während der visuellen Stimulation mit hochkalorischen Nahrungsmitteln (50). Es scheint in dieser Untersuchung gerade bei niedrigkalorischen Essen

zu einer Aktivierung dieses Areals zu kommen, welches gerade für das Prozessieren von Emotionen und emotionalen Stimuli wichtig ist. Dies lässt die Vermutung zu, dass für die untersuchten adipösen Jugendlichen niedrigkalorische Nahrungsmittel emotional negativ „gefärbt“ sind.

Der Gyrus temporalis medius ist sowohl bei Abbildungen hochkalorischer als auch niedrigkalorischer Bilder aktiv und scheint in der Gruppe der Übergewichtigen, durch den globalen Reiz „Essen“ angeregt zu werden. Auch in der Kontrollgruppe konnte man während der Stimulation mit niedrigkalorischen Nahrungsmitteln eine Aktivität in diesem Bereich nachweisen.

Um den Sulcus calcarinus befindet sich die Sehrinde (60). Die Aktivierung dieses Areals während der visuellen Stimulation mit niedrigkalorischen Nahrungsmitteln scheint aber primär nichts mit dem Kaloriengehalt des gezeigten Nahrungsmittels in Zusammenhang zu stehen.

Der Praecuneus ist weitgehend mit kortikalen und subkortikalen Strukturen vernetzt und weist mitunter den höchsten Energieverbrauch in Ruhe auf. Er scheint höhere integrative Aufgaben, wie Wiedererlangen des episodischen und des viso-konstruktiven Gedächtnisses zu haben. Weiters scheint er für das Selbstbewusstsein und das Selbst-Gefühls in Ruhe maßgebend zu sein (59). Der Zusammenhang der Aktivierung im fMRI und dem Reiz „niedrigkalorische Nahrungsmittel“ ist noch nicht geklärt.

Der Thalamus nennt sich auch das „Tor zum Bewusstsein“. Die Neurone der Thalamuskernschalten Afferenzen um und leiten die Signale in den Kortex weiter (60). Killgore et al. 2003 fanden heraus, dass die visuelle Stimulation mit hochkalorischen Nahrungsmitteln bei normalgewichtigen Personen zu einer Aktivierung des Hypothalamus kam (58).

Im Vergleich zu hochkalorischen Nahrungsmitteln zeigte sich bei niedrigkalorischen Nahrungsmitteln in der Gruppe der Adipösen eine gesteigerte Aktivität im SMA und im Gyrus praecentralis.

Der Gyrus praecentralis stellt das motorische Repräsentationsfeld für die untere Extremität dar. Der SMA (supplementary motor area) stellt einen Ursprungsteil des pyridalmotorischen Kortex dar (60). Dieser war auch in der Gruppe der Normalgewichtigen während visueller Stimulation mit niedrigkalorischen Nahrungsmitteln aktiv. Der Zusammenhang mit dem visuellen Stimulus ist hierbei noch nicht geklärt.

In der Gruppe der Normalgewichtigen kam es im Vergleich von niedrigkalorischen Nahrungsmitteln > neutrale Bilder ebenfalls zu einer Aktivierung im Gyrus frontalis medialis

und im SMA. Weiters konnte eine Aktivitätssteigerung im Bereich der Insula und des Putamen nachgewiesen werden.

Die Aktivitätserhöhung in der Insula könnte auf ein besonderes gustatorisches Ansprechen der Normalgewichtigen auf niedrigkalorisches Essen sein, was durch unterschiedliche Ernährungsweisen im Vergleich zu den adipösen Jugendlichen erklärt werden kann. Killgore et al. haben bereits bei Normalgewichtigen gezeigt, dass durch niedrigkalorische Nahrungsmittel die gustatorischen Areale aktiviert werden können (58).

Das Putamen spielt als Teil der Basalganglien eine Rolle in den Bewegungsabläufen (60). Warum diese in der Gruppe durch niedrigkalorische Nahrungsmittel aktiviert wurden, ist bis jetzt noch unklar.

Im Vergleich von niedrig- zu hochkalorischer Nahrung, zeigte sich in der Kontrollgruppe eine vermehrte Aktivität in der Insula und dem Cerebellum. Die Aktivierung der Insula lässt sich wie oben erwähnt durch den gustatorischen Reiz „gesunder“ Nahrungsmittel erklären. Die Aktivierung des Cerebellum wurde bis dato nur bei hochkalorischer Nahrung beschrieben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die untersuchten adipösen Jugendlichen in der Stimulation besonders im Bereich des Temporallappens Aktivitätssteigerungen bei hochkalorischen visuellen Stimuli zeigten. Auffälligkeiten im mesolimbisch-dopaminergen System wurden in unserem Kollektiv nicht beobachtet. In einer weiteren Korrelationsanalyse konnte jedoch ein Zusammenhang von erhöhtem Nüchtern-Insulin und einer Aktivierung im Hippocampus im Vergleich von hochkalorischen > niedrigkalorischen Nahrungsmittelstimuli nachgewiesen werden (55). Das Zusammenspiel zwischen Sucht und Adipositas ist komplexer Natur. Unsere Daten lassen im Detail noch viele Fragen für weitere Forschung offen, zeigen aber eindeutig funktio-morphologische Auffälligkeiten bei adipösen Jugendlichen im Zusammenhang mit hochkalorischen Nahrungsmittelstimuli.

4 Literaturverzeichnis

- (1) Wabitsch M. et al. (2005) Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik. Berlin: Springer Verlag.
- (2) Cole TJ, Rolland-Cachera MF (2002) Measurement and definition. In: Burniat W, Cole TJ, Lisseau I, Posskit EME (eds) Child and adolescent obesity. University Press, Cambridge.
- (3) Himes JH, Bouchard (1989) Validity of anthropometry in classifying youths as obese. Int J Obes 13.
- (4) Cole TJ (1990) The LMS method for constructing normalized growth standards. Eur J Clin Nutr 44.
- (5) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 320.
- (6) Dietz WH, Robinson TN (1998) Use of body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. J Pediatr 132.
- (7) Mullen C, Shield J. (2004) Childhood and Adolescent Overweight: The Health Professionals Guide to Identification, Treatment and Prevention.
- (8) NCHS, Results from the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Prevalence of Overweight Among Children and Adolescents: United States, 1999, 2002.
<http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overwght99.htm#Table%201>
- (9) NCHS, Results from the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Prevalence of Overweight Among Children and Adolescents: United States, 2003-2004.
http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overweight/overwght_child_03.htm
- (10) Elmafda I. et al. (2008) Österreichischer Ernährungsbericht 2008. Wien
- (11) Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidl KD, Dietz WH. (1997) Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med.
- (12) Parzikova J, Hills A. (2001) Childhood obesity: Prevention and Treatment. Boca Raton, Fla: CRC Press.
- (13) Chunming C, Dietz W, eds. (2002) Obesity in Childhood and Adolescence. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams&Wilkins.
- (14) Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. (2002) The human obesity gene map: the 2001 update. Obes.Res. 29.
- (15) Hill JO, Towbridge FL. (1998) Childhood obesity: future directions and research priorities. Pediatrics 101.

- (16) Müller E, Fastenbauer V. (2008) Klug&Fit. Bericht zur Erhebung der motorischen Leistungsfähigkeit 10-14-jähriger SchülerInnen. Salzburg.
- (17) Elmafda I. et al. (2003) Österreichischer Ernährungsbericht. Wien.
- (18) Whitaker RC, Dietz WH. (1998) Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr.* 132.
- (19) Levin BE, Govek E. (1998) Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *Am J Physiol.* 275.
- (20) Lamerz A, Kuepper-Nybelen J et al. (2005) Prevalence of obesity, obesity-related and non-related binge eating and night eating in a cross-sectional field survey of 6-year old children and their parents in German urban population. *J Child Psychol Psychiat.*
- (21) Zhang Y, Proenca R et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372.
- (22) Wabitsch M, Blum WF, Rascher W, Hauner H (1997) Studies on the regulation of leptin expression using in vitro differentiated human adipocytes. In Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds) *Leptin. The voice of adipocyte tissue.* Johann Ambrosius Barth, Heidelberg, Leipzig.
- (23) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259.
- (24) Van Harmelen V, Ariapart P, et al (2000) Increased adipose angiotensinogen gene expression in human adipose tissue. *Obes Res* 8.
- (25) Van Harmelen V, Elizalde M, Ariapart P, et al (2000 b) The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 24.
- (26) Maeda M, Shimomura I, Kishida K et al. (2002) Diet induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP. *Nat Med* 8.
- (27) Bell GI, Polonsky KS (2001) Diabetes mellitus and genetically programmed defects in β -cell function. *Nature* 414
- (28) Childhood obesity report (2004) Obesity in children and young people. A crisis in public health. Report to the World Health Organisation. *Obes Rev* 5.
- (29) Kenchaiah S, Evans J, D Sc, Levy D (2002) Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347.
- (30) Zwiauer K, Widhalm K (1992) Cardiovascular risk factors in obese children in relation to fat and body fat distribution. *J Am Coll Nutr* 11.
- (31) Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA et al. (1997) Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 99.
- (32) Lurbe E, Alvarez V, Redon J (2001) Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens* 3.

- (33) Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J (2001) Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 14.
- (34) Julia Steinberger, MD, MS, Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD, FAHA; Robert H. Eckel, MD, FAHA; Laura Hayman, PhD, RN, FAHA; Robert H. Lustig, MD; Brian McCrindle, MD, MPH, FAHA; Michele L. Mietus-Snyder MD. (2009) Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. A Scientific Statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism.
- (35) Kiortsis DN, Durack I, Turpin G (1999) Effects of a low-calorie diet on resting metabolic rate and serum tri-iodothyronine levels in obese children. *Eur. J. Pediatr.* 158(6).
- (36) Beverley LO, Heber D (1996) Metabolic effect of triiodothyronine replacement during fasting obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 81.
- (37) Dunkel L, Sorva R, Voutilainen R (1985) Low levels of sex hormone – binding globulin in obese children. *J Pediatr* 107.
- (38) ICD-10 GM Version 2009;
<http://www.dimdi.de/static/de/klasi/diagnosen/icd10/htmlgm2009/block-f10-f19.htm>
- (39) Riva G, Bacchetta M, Gianluca C et al. (2006) Is Severe Obesity a Form of Addiction?: Rational, Clinical Approach, and Controlled Clinical Trial. *CyberPsychology & Behavior* Volume 9, Number 4.
- (40) Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann, Starke K (2001) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München. Urban&Fischer Verlag.
- (41) Abbott A. (2002) Neuroscience: Addicted. *Nature* 419, 872-874.
- (42) Volkow N, Wise R (2005) How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neuroscience* 8.
- (43) Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS (2004) Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis.* 23(3).
- (44) Davis C, Strachan S, Berkon M. (2004). Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite* 42.
- (45) Möller R, Tafeit E, Horejsi R, Das Lipometer (EU Patent. 0516251 R.Möller) Institut für physiologische Chemie
<https://samba.physiological-chemistry.at/IMCPL/Forschung/lipometer.php>
- (46) University of Oxford, FMRIB centre, Department of clinical Neurology; (2005-2009)
<http://www.fmrib.ox.ac.uk/education/fmri/introduction-to-fmr>
- (47) Adeghate E. (2004) An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci.* Oct; 61.
- (48) Walker QD, Kuhn CM (2008) Cocaine increases stimulated dopamine release more in preadolescent than in adult rats. *Neurotoxicol Teratol.* Sep-Oct;30(5).

- (49) Porubská K, Veit R, Preissl H, Fritsche A, Birbaumer N (2006) Subjective feeling of appetite modulates brain activity: an fMRI study. *Neuroimage* 32.
- (50) Rothemund Y, Preuschhof C, Böhner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, Klapp BF (2007) Differential activation of the dorsal striatum by high calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage* 37.
- (51) Holsen LM, Zarccone JR, Thompson TI, Brooks WM. Et al. (2005) Neural mechanisms underlying food motivation in children and adolescents. *Neuroimage* 27.
- (52) Kressel G, Trunz B, Bub A, Hülsmann O, Wolters M, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A (2009) Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk, *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1). Epub 2008 Apr 20.
- (53) Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A (2003) Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko, *Dtsch Arztebl* 2003; 100(3).
- (54) Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Grandits N, Gasser R, Pilz S, Möller R, Horejsi R. "Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents". (2008) *Obesity Research*, Oct 9, PMID: 18846045.
- (55) Koschutnig K, Mangge H, Reisenhofer G et al. (2009) fMRI Ergebnisse im Rahmen von STYJOBS, in press.
- (56) Katzmarczyk PT, Tremblay A, Perusse L, Despres JP (2003) The utility of the international child and adolescent overweight guidelines for predicting coronary heart disease risk factors. *J clin Epidemiol* 56.
- (57) Gautier JF, Del Parigi A, Chen K, Salbe A, et al. (2001) Effect of Satiation on Brain Activity in Obese and Lean Women. *Obesity research* Vol 9.
- (58) Killgore W, Young A, Femia L, Bogorodzki P et al. (2003) Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage* 19.
- (59) Cavanna A, Trimble M, (2006) The Precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129.
- (60) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (2003) *Anatomie des Menschen*, Berlin de Gruyter Verlag. 17. Auflage. Kapitel 5.
- (61) Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (2008) International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.

Anhang – Fragebogen

NAME: _____ Geb.Dat: _____

TelefonNr.: _____

- Grösse: _____ Gewicht: _____ BMI: _____
- Blutdruck: _____
- Waist to hip: _____
- Waist to height: _____

- Essen Sie immer zwischendurch _____ ja _____ nein
- Heisshungeranfälle: _____ ja _____ nein
- Nahrungsmittelallergien: _____ ja _____ nein
- Sportliche Aktivität **sporadisch**: _____ ja _____ nein
- Sportliche Aktivität **regelmässig**: _____ ja _____ nein

- **Zuckerkrankheit** (Diabetes mellitus type 2, „Alters“-Zucker) in der Familie oder selbst
_____ ja _____ nein

- **Herzinfarkt** in der Familie oder selbst: _____ ja _____ nein

- Herzinfarkt **vor dem 55. Lebensjahr**, in der Familie oder selbst:
_____ ja _____ nein

- **Bluthochdruck** in der Familie oder selbst: _____ ja _____ nein

- **Schlaganfall** in der Familie oder selbst: _____ ja _____ nein

- Probleme mit **Empfängnis** (unerfüllter Kinderwunsch, problematische Schwangerschaften, Spontanaborte): _____ ja _____ nein

- Ihr **Geburtsgewicht** (in Gramm): _____

- Körpergewicht (kg) und Körperlänge (m) ihrer **Mutter**: _____

- Körpergewicht (kg) und Körperlänge (m) ihres **Vaters**: _____

- Starkes Übergewicht ihrer Mutter während sie mit mir ihnen schwanger war:
_____ ja _____ nein

- **Schwangerschaftsdiabetes** ihrer Mutter während sie mit ihnen schwanger war:
_____ ja _____ nein

- Wurde ein etwaiger Schwangerschaftsdiabetes ihrer Mutter behandelt?
_____ ja _____ nein

- Wie lange wurden Sie **gestillt** (Angabe bitte in Wochen): _____

- Wie lange war ihre Mutter mit ihnen schwanger (Angabe in Wochen): _____

- Wie viele **Zigaretten** rauchen Sie pro Tag (Angabe: 0 bis...): _____

- Gibt es **Übergewicht** in ihrer Familie? _____ ja _____ nein

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Barbara Blaschitz
Geboren am: 17.01.1984
Geburtsort: Graz
Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung

1990-1994: VS Schönau in Graz
1994-2002: HIB-Liebenau in Graz
2002: Matura mit Auszeichnung

Universitäre Ausbildung

10/2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin (O202) an der Karl-Franzens
Universität Graz (seit Jänner 04 Medizinische Universität Graz)
07/2003 Abschluss des 1.Studienabschnitts, 1.Diplomprüfung
04/2008 Abschluss des 2.Studienabschnitts, 2.Diplomprüfung
05/2009 Abschluss des 3.Studienabschnitts, 3.Diplomprüfung (Praktisches Jahr am
LKH-Univ-Klinikum Graz)
240 Stunden an der Klinik für Innere Medizin an der Fachabteilung für Pulmonologie
240 Stunden an der Klinik für Chirurgie an der Fachabteilung Allgemein Chirurgie
120 Stunden an der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde an der Fachabteilung für
allgemeine Pädiatrie
120 Stunden in der allgemeinmedizinischen Praxis von Dr. Gungl Peter in Kirchberg/Raab

Famulaturen

01.07. - 31.07.2004	an der Fachabteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH-Feldbach
04.07. – 29.07.2005	an der Fachabteilung für Unfallchirurgie des UKH Graz der AUVA
21.12.2006 – 08.01.2007	an der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Fachabteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am LKH-Univ-Klinikum Graz
05.02. – 23.02.2007	an der Fachabteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie am Universitätsklinikum Berlin – Charité Virchow
03.03. – 21.03.2008	an der Fachabteilung für Neurologie am LSF Graz
01.08. – 29.08.2008	an der Fachabteilung für Infektionskrankheiten am Truman Medical Center in Kansas City/MO, USA

Spezielle Studienmodule

01/2004	Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide (Univ.Prof.Dr Friedrich Anderhuber, Institut für Anatomie)
01/2006	Angewandte Neuro- und Immunpharmakologie: Vom Molekül zum Patienten (Univ.Prof. Mag.Dr.phil. Peter Holzer, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie)
05/2006	Betriebswirtschaft im Gesundheitswesen (Prof.Dr. Reinhard Ammer)
06/2007	Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär (Ao. Uni. Prof. Dr.med.univ. Harald Dobnig, Fachabteilung für Endokrinologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ.Klinikum Graz)
11/2007	Case based learning in Klinik und Praxis (Univ-Prof.Dr.med.univ. Smolle Josef, Dermatologie und Venerologie, LKH-Univ-Klinikum Graz)
01/2008	Klinisch-topographische Anatomie der Kopf-Hals-Region (Ao Uni. Prof. Dr.med.univ. Andreas Weiglein)

Zusatzausbildungen

- Innere Medizin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder/Graz
- Pädiatrie: Kinderneuropsychiatrie und Kinderpsychotherapie; Ausgewählte Kapitel der Kinderchirurgie; Häufige pädiatrische Erkrankungen in der niedergelassenen Praxis
- Neurologie: Extrapiramidale Bewegungsstörungen im Alter und Altersdepression; Anfälle und Stürze im Alter
- Einführung in die Manualtherapie
- Einführung in die konventionelle Röntgendiagnostik
- Anatomie: Häufig invasive Eingriffe 1+2 (CIP-Kurs)
- Physiologie: Regulation des Herz-Kreislauf Systems
- Hygiene: Epidemiologische, ätiologische und therapeutische Aspekte der HIV-Infektion
- Sprachen: Basic Medical Communication; Spanisch Grundstufe 1A
- Einführung in das Recht

Auslandsaufenthalte

05.02. – 23.02.2007	an der Fachabteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie am Universitätsklinikum Berlin – Charité Virchow
01.08. – 29.08.2008	an der Fachabteilung für Infektionskrankheiten am Truman Medical Center in Kansas City/MO, USA

Sprachen

Deutsch: Muttersprache

Englisch: Universitätsniveau

Spanisch: Grundkenntnisse

Italienisch: Grundkenntnisse