

# Prävention und Therapie von Adipositas in der öffentlichen Apotheke

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Dr. rer. nat.



**UNIVERSITÄT PADERBORN**  
*Die Universität der Informationsgesellschaft*

**Fakultät für Naturwissenschaften**

**Institut für Ernährung, Konsum und Gesundheit**

vorgelegt von

Inga-Christiana Nolte (Apothekerin)

geb. am 11.02.1986 in Werther (Westf.)

Datum der Einreichung: 07.04.2015

Datum der mündlichen Prüfung: 15.07.2015

1. Gutachter: Prof. Dr. Helmut Heseke
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger

**Meinen Großeltern**

## **Danksagungen**

An erster Stelle geht mein herzlicher Dank an Professor Dr. Helmut Heseke für die große Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei meinen Arbeitskolleginnen und -kollegen aus der Apotheke bedanken. Ohne euer Engagement hätte die Umfrage nicht stattfinden können.

Und natürlich vielen Dank an meine Familie und besonders dir, Conrad: Für viel Verständnis, konstruktive Vorschläge und fortlaufende Unterstützung.

# Abstract

This dissertation examines the present role of German community pharmacies with respect to prevention and therapy of obesity. Prevalence of overweight and obesity is continuously rising. Changing lifestyle habits and the consumption of high-caloric food and beverages led to more than 1.5 billion overweight people worldwide. Despite the awareness of this problem, there are no methods to reduce overweight in a sustainable way and on a large scale. Due to their regional presence and qualified personell, community pharmacies represent qualified counterparts.

This study aims to deduce some guidance to integrate pharmacies more effectively into the treatment of obesity. In order to examine the present role of pharmacies and the extent of customers making use of their products and advice regarding overweight, I use two approaches: (1) a survey research integrated into the daily routine of pharmacies and (2) expansive literature research to gather background information on overweight and available anti-obesity medication. Five community pharmacies in the area of Ostwestfalen-Lippe conducted a survey over a period of eleven months to collect data about the customer structure. Pharmacy staff interviewed 126 customers by means of a standardized questionnaire during regular business hours. These customers came into the pharmacy to buy products for weight loss or to ask for advice on that matter. Literature research provided an overview of prescription and over the counter anti-obesity drugs. I discuss the difficulties during development of new drugs and common, sometimes fatal, side effects of drugs that were or are still available.

Data analysis shows that customers are generally in a good shape. They mainly buy over the counter products to lose weight and seldomly have prescriptions. In the majority of cases no expert staff, e.g. physicians, but rather acquaintances recommended to visit a pharmacy. The most prominent findings consist of the uneven gender distribution with only 10 male participants and the one-sided demand for meal replacement products.

The majority of customers prefers to lose weight via selfmedication. Particularly overweight persons often have comorbidities such as high blood pressure or diabetes and therefore need special treatment. If patients do not consult their physician, only pharmacy staff is able to detect possible drug interactions or incompatibilities between their medication and chosen diet to give expert advice. As a result of this empirical research, pharmacy staff needs to sensitize for obesity, its consequences and prevailing treatment options. For this purpose, the 3.6 million customer contacts per day have to be used in a more effective way. Other opportunities consist of advertisement by flyers, newspapers or theme nights. In this way the role of community pharmacies regarding the therapy of overweight will expand. Patients will experience a direct support, whereas costs in the overall healthcare system will be reduced in the long run.

# Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die aktuelle Rolle der öffentlichen Apotheke in der Prävention und Therapie von Adipositas untersucht. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigt kontinuierlich an. Durch veränderte Lebensgewohnheiten und ein Überangebot hochkalorischer Lebensmittel und Getränke sind mehr als 1,5 Milliarden Menschen weltweit übergewichtig. Trotz des Bewusstseins für die Problematik konnten bislang keine Strategien entwickelt werden, um Übergewicht nachhaltig und großflächig zu reduzieren. Diese Arbeit untersucht, in welchem Umfang Apotheken bislang als Ansprechpartner für die Thematik Übergewicht in Anspruch genommen werden. Ziel ist die Entwicklung von Handlungsempfehlungen, die es Apotheken ermöglichen, einen aktiveren und größeren Beitrag in der Therapie von Übergewicht zu leisten. Für diesen Zweck wurde zum einen eine empirische Studie, zum anderen eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt. Anhand eines standardisierten Fragebogens interviewte pharmazeutisches Fachpersonal insgesamt 126 Kunden. Die Befragung fand in fünf Apotheken im Raum Ostwestfalen-Lippe über einen Zeitraum von elf Monaten statt. Außerdem wurden sowohl apothekenpflichtige Arzneimittel als auch freiverkäufliche Produkte beschrieben und deren Einsatz in der Adipositas-Therapie diskutiert. Durch deskriptive und analytische Auswertung der erhobenen Daten gelang es, einen Einblick in die Kundenstruktur zu erhalten. Die Befragten hatten einen guten Gesundheitszustand und griffen überwiegend auf freiverkäufliche Produkte zum Abnehmen zurück. An die Apotheke wurden sie nur selten durch Fachpersonal, wie Ärzte oder Ernährungsberater, verwiesen, sondern folgten meistens dem Rat von Freunden und Bekannten. Auffällig waren die unterschiedliche Geschlechterverteilung mit lediglich 10 männlichen Studienteilnehmern und eine einseitige Produktnachfrage.

Öffentliche Apotheken stellen aufgrund der qualifizierten Mitarbeiter und regionalen Präsenz geeignete Anlaufstellen für die Behandlung von Übergewicht dar. Zudem sind sie im Rahmen der Selbstmedikation der einzige fachliche Ansprechpartner. Da viele übergewichtige Personen bereits Folgeerkrankungen entwickelt haben, ist es umso wichtiger, dass die Patienten sich kompetent beraten lassen. Pharmazeutisches Personal ist in der Lage, Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und auf mögliche Unverträglichkeiten zwischen beabsichtigter Diätform und bestehender Medikation hinzuweisen. Die Kunden können durch die Apotheke für die Problematik Übergewicht, dessen Auswirkungen und die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten sensibilisiert werden. Für diesen Zweck sollten die rund 3,6 Millionen täglichen Kundenkontakte in der Apotheke effektiver genutzt werden. Zunächst kann somit der Übergewichtige selbst unterstützt und auf lange Sicht das Gesundheitssystem entlastet werden. Eine aktive Ansprache erfolgt idealerweise auf mehreren Ebenen. Neben dem Beratungsgespräch bestehen weitere Möglichkeiten in der Werbung mittels Handzetteln, Annoncen und Themenabenden. Berücksichtigen Apotheken diese Handlungsempfehlungen, können sie zukünftig eine aktivere und größere Rolle in der Therapie von Adipositas einnehmen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>1</b>
1.1	Problemstellung . . . . .	1
1.2	Motivation . . . . .	2
1.3	Vorgehensweise . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Hintergrund, neurobiologische Grundlagen und Therapiemöglichkeiten</b>	<b>5</b>
2.1	Übergewicht und Adipositas in Deutschland . . . . .	5
2.1.1	Nationale Verzehrsstudie . . . . .	5
2.1.2	Kinder und Jugendliche . . . . .	6
2.1.2.1	Regionale Studie (KOPS) . . . . .	6
2.1.2.2	Bundesweite Studie (KiGGS) . . . . .	8
2.2	Fettgewebe . . . . .	9
2.2.1	Differenzierung von Fettgewebe . . . . .	9
2.2.2	Physio- und Pathologie des weißen Fettgewebes . . . . .	9
2.2.3	Messung von Fettgewebe . . . . .	11
2.3	Entstehung von Hunger und Sättigung . . . . .	15
2.3.1	Involvierte Gehirnareale und Neurotransmitter . . . . .	15
2.3.1.1	Kerngebiete im Hypothalamus . . . . .	15
2.3.1.2	Interaktion zwischen Hypothalamus, Hirnstamm und mesolimbischem System . . . . .	20
2.3.1.3	Das Opioidsystem . . . . .	23
2.3.1.4	Das Endocannabinoidsystem . . . . .	27
2.3.2	Einfluss von Peptiden aus der Peripherie . . . . .	29
2.3.2.1	Anorexigene Peptide . . . . .	29
2.3.2.1.1	Familie der Polypeptide . . . . .	29
2.3.2.1.2	GLP-1 . . . . .	31
2.3.2.1.3	Cholecystokinin . . . . .	34
2.3.2.1.4	Leptin . . . . .	35
2.3.2.1.5	Amylin . . . . .	36

2.3.2.2	Orexigene Peptide: Ghrelin . . . . .	37
2.3.3	Anspruch an Wirkstoffe in der Adipositas-Therapie . . . . .	39
2.4	Therapiemöglichkeiten . . . . .	40
2.4.1	Arzneimittel in der Adipositas-Therapie . . . . .	41
2.4.1.1	Zentral angreifende Wirkstoffe . . . . .	42
2.4.1.1.1	Einfluss auf den Katecholaminspiegel . . . . .	42
2.4.1.1.2	Einfluss auf den Serotoninspiegel . . . . .	52
2.4.1.1.3	Einfluss auf den Katecholamin- und Serotoninspiegel . . . . .	55
2.4.1.2	Peripher angreifende Wirkstoffe . . . . .	56
2.4.1.2.1	Orlistat . . . . .	57
2.4.1.2.2	Cetlistat . . . . .	58
2.4.1.3	Endocannabinoid Neuromodulatoren: Rimonabant . . . . .	58
2.4.1.4	Analoge zu gastrointestinalen Hormonen . . . . .	60
2.4.1.4.1	GLP-1 Analoga und DPP-IV Inhibitoren . . . . .	60
2.4.1.4.2	PYY . . . . .	63
2.4.1.4.3	Amylin . . . . .	63
2.4.1.4.4	Ghrelin . . . . .	63
2.4.1.4.5	Weitere Analoga . . . . .	64
2.4.1.5	Weitere potenzielle Zielstrukturen . . . . .	65
2.4.1.6	Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten . . . . .	66
2.4.2	Mahlzeitenersatz . . . . .	66
2.4.2.1	Physiologische Bedeutung von Proteinen . . . . .	66
2.4.2.2	Mahlzeitenersatzprodukte aus der Apotheke . . . . .	68
2.4.2.3	Wirkqualitäten und Wirkmechanismen der Proteine . . . . .	71
2.4.2.4	Risiken durch erhöhte Proteinaufnahme . . . . .	71
2.4.2.4.1	Knochenresorption und Nephropathie . . . . .	72
2.4.2.4.2	Diabetes mellitus und Proteinzufuhr . . . . .	74
2.4.2.4.3	Beurteilung durch Fachgesellschaften . . . . .	75
2.4.3	Einfluss und Nutzen von körperlicher Aktivität . . . . .	75
2.4.3.1	Sport als Mittel zur Gewichtsreduktion . . . . .	76
2.4.3.2	Empfehlungen zur Intensität des Bewegungsprogrammes . . . . .	77
<b>3</b>	<b>Empirische Studie</b>	<b>79</b>
3.1	Problemformulierung und Zielsetzung . . . . .	79
3.2	Methodisches Vorgehen . . . . .	80
3.2.1	Erhebungsmethode . . . . .	80
3.2.2	Fragebogenentwicklung und Durchführung . . . . .	81
3.2.3	Auswertung der Daten . . . . .	83

3.3	Dokumentation und Ergebnisse der Befragung . . . . .	84
3.3.1	Dokumentation und Protokollierung der Befragung . . . . .	84
3.3.2	Vorstellung der Stichprobe . . . . .	85
3.3.3	Ergebnisse der Befragung . . . . .	85
3.3.4	Gesonderte Berechnungen zum BMI . . . . .	117
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>123</b>
4.1	Aberkaufsstatistik, Geschlechterverteilung und Motivation . . . . .	123
4.2	Gesundheitszustand und Selbstmanagement . . . . .	127
4.3	Methoden zur Gewichtsreduktion . . . . .	130
4.4	Kundenresonanz . . . . .	140
4.5	Zusammenfassung der Kundenstruktur . . . . .	141
4.6	Limitationen . . . . .	142
<b>5</b>	<b>Fazit und Handlungsempfehlungen</b>	<b>145</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>152</b>
<b>A</b>	<b>Fragebogen</b>	<b>171</b>
<b>B</b>	<b>Produktnachfrage</b>	<b>178</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Makrophagenaktivierung im Fettgewebe . . . . .	12
2.2	Biosynthese von Angiotensin II . . . . .	13
2.3	Hypothalamische Steuerung von Hunger und Sättigung . . . . .	17
2.4	Einfluss von Serotonin-Agonisten und -Antagonisten . . . . .	19
2.5	Efferenzen vom Hypothalamus zum Hirnstamm und zum mesolimbischen System . . . . .	21
2.6	Efferenzen vom Hirnstamm und mesolimbischen System zum Hypothalamus	24
2.7	Freisetzung von biogenen Aminen . . . . .	43
2.8	Strukturformeln der Amphetamine . . . . .	44
2.9	Strukturformel von Topiramate . . . . .	45
2.10	Strukturformel von Bupropion . . . . .	48
2.11	Strukturformel von Naltrexon . . . . .	49
2.12	Strukturformel von Zonisamid . . . . .	50
2.13	Strukturelle Verwandtschaft der Phenylethylamine L-Ephedrin, Norpseudoephedrin und Norephedrin . . . . .	52
2.14	Strukturformel von Fenfluramin . . . . .	53
2.15	Strukturformel von Lorcaserin . . . . .	54
2.16	Strukturformel von Sibutramin . . . . .	55
2.17	Strukturformel von Orlistat . . . . .	57
2.18	Strukturformel von Cetilistat . . . . .	58
2.19	Strukturformel von Rimonabant . . . . .	60
3.1	Altersverteilung der Stichprobe . . . . .	86
3.2	Vergleich der Altersstruktur von Studienteilnehmern und Einwohnern in OWL	87
3.3	Angaben zur ärztlichen Diagnosestellung verschiedener Erkrankungen . . . . .	88
3.4	Kundennachfrage . . . . .	91
3.5	Mindmap der Kategorienbildung der bereits durchgeführten Diäten . . . . .	93
3.6	Verteilung der kategorisierten Antworten zur Frage nach bereits durchgeführten Diäten . . . . .	93
3.7	Eingenommene Antiadiposita in Tablettenform . . . . .	94

3.8	Mindmap der Kategorienbildung der verschiedenen Sportarten, die unter Sonstiges angegeben wurden . . . . .	99
3.9	Sporteinheiten der Studienteilnehmer . . . . .	101
3.10	Mindmap zur Kategorienbildung verschiedener Methoden mit dem größten Erfolg beim Abnehmen . . . . .	102
3.11	Mindmap zur Kategorienbildung verschiedener Methoden mit dem geringsten Erfolg beim Abnehmen . . . . .	103
3.12	Lebensjahr mit ersten Gedanken über das Körpergewicht . . . . .	105
3.13	Gewichtsverteilung der Studienteilnehmer . . . . .	106
3.14	Die angestrebte relative Gewichtsreduktion . . . . .	108
3.15	Entwicklung des Körpergewichtes . . . . .	109
3.16	Art der Gewichtsreduktion . . . . .	110
3.17	Gründe für die Gewichtsreduktion . . . . .	112
3.18	Mindmap zur Kategorienbildung der Motivation, in die Apotheke zu kommen	114
3.19	Apothekenwahl der Studienteilnehmer . . . . .	115
3.20	Kundenzufriedenheit in Bezug auf die Beratung zum Thema Übergewicht .	116
4.1	Prozentuale Verteilung von Übergewicht in Deutschland . . . . .	125
4.2	Mindmap von Sportarten und Diäten, die zum größten/geringsten Erfolg führten . . . . .	138
5.1	Flussdiagramm der ABDA-Leitlinie . . . . .	149
A.1	Fragebogen . . . . .	176
A.2	Handzettel mit Gutschein als Dankeschön für die Teilnahme an der Umfrage	177

# Tabellenverzeichnis

2.1	Internationale Klassifikation des Körpergewichts von Erwachsenen nach der WHO anhand des BMI . . . . .	7
2.2	Übersicht über die Peptide mit ihrem Wirkmechanismus/-ort und einem (möglichen) Einsatz in der Adipositas-Therapie . . . . .	38
2.3	Übersicht der Wirkstoffe mit Zulassungsstatus in den USA und der EU . . . .	67
2.4	Angaben zu Brenn- und Nährwerten des Mahlzeitenersatzproduktes Almased	69
2.5	Angaben zu Brenn- und Nährwerten des Mahlzeitenersatzproduktes Vitasan	70
3.1	Angaben zur Diagnosestellung des Arztes . . . . .	89
3.2	Angaben zu nachgefragten Produkten . . . . .	90
3.3	Angaben zur Verwendung von Mahlzeitenersatzprodukten . . . . .	96
3.4	Angaben zur Inanspruchnahme von Ernährungsberatungsangeboten . . . . .	97
3.5	Angaben zur Inanspruchnahme von Ernährungskursen . . . . .	98
3.6	Angaben zur Ausübung von Sportarten . . . . .	99
3.7	Angaben zu Methoden mit dem größten Erfolg beim Abnehmen . . . . .	101
3.8	Angaben zu Methoden mit dem geringsten Erfolg beim Abnehmen . . . . .	102
3.9	Angaben zum Wiegeverhalten . . . . .	105
3.10	Angaben zur Motivation abzunehmen . . . . .	111
3.11	Angaben zur Motivation, in der Apotheke Produkte zum Abnehmen zu erwerben bzw. sich beraten zu lassen . . . . .	113
3.12	Angaben zu Kundenwünschen in Bezug auf eine intensivere Beratung . . . .	118
3.13	Kreuztabelle mit Angaben zur Diagnosestellung durch den Arzt und zum BMI . . . . .	120
3.14	Kreuztabelle mit Angaben zur Tabletteneinnahme und zum BMI . . . . .	120
3.15	Kreuztabelle mit Angaben zur Gewichtskontrolle und zum BMI . . . . .	121
3.16	Kreuztabelle mit Angaben zu sportlichen Aktivitäten und zum BMI . . . .	122
4.1	Angaben zur Einnahme von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion . . . . .	131
4.2	Kreuztabelle mit Angaben zu sportlichen Aktivitäten und zu Diäten . . . .	137

B.1 Gesamtnachfrage nach Produkten zum Abnehmen in der Zeitspanne der empirischen Untersuchung . . . . .	179
--	-----

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ABDA</b>	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
<b>ACE</b>	Angiotensin converting enzyme
<b>ADHS</b>	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
<b>AEA</b>	N-Arachidonoylethanolamid
<b>2-AG</b>	2-Arachidonoylglycerol
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>BIA</b>	Bioelectrical impedance analysis
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CCK</b>	Cholecystokinin
<b>CHMP</b>	Committee for medicinal products for human use
<b>CRH</b>	Corticotropin releasing hormone
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DAG</b>	Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V.
<b>DAG</b>	Diacylglycerin
<b>DAMGO</b>	D-Ala <sup>2</sup> ,Nme-Phe <sup>4</sup> ,Gly <sup>o5</sup> -enkephalin
<b>DDG</b>	Deutsche Diabetes Gesellschaft
<b>DEA</b>	Drug enforcement administration
<b>DGE</b>	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
<b>DGEM</b>	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.
<b>DPP-IV</b>	Dipeptidyl Peptidase IV
<b>DVC</b>	Dorsaler Vagus-Komplex
<b>DXA</b>	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
<b>EC<sub>50</sub></b>	mittlere effektive Konzentration

<b>ECS</b>	Endocannabinoidsystem
<b>EFSA</b>	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
<b>EMA</b>	European medicines agency
<b>ENK</b>	Enkephalin
<b>FDA</b>	Federal drug and food administration
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobuttersäure
<b>GHS-R</b>	Growth hormone secretagogue-receptor
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide-1
<b>GLUT4</b>	Glucosetransporter 4
<b>GOAT</b>	Ghrelin-O-Acyltransferase
<b>GRLN-R</b>	Ghrelin-Rezeptor
<b>5-HT</b>	5-Hydroxytryptamin
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>INN</b>	International nonproprietary name
<b>IRS-1</b>	Insulin-Rezeptor-Substrat 1
<b>KiGGs</b>	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
<b>KOPS</b>	Kieler Adipositaspräventionsstudie
<b>LDL</b>	low density lipoprotein
<b>LEPR</b>	Leptin-Rezeptor
<b>MCH</b>	Melanin-concentrating hormone
<b>MCP-1</b>	Monocyte chemotactic protein-1
<b>MCR</b>	Melanocortin Rezeptor
<b>MSH</b>	Melanozyten-stimulierendes Hormon
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>nM</b>	Nanomolar

<b>mRNA</b>	Messenger ribonucleic acid
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nuclear factor kappa b
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>NPY/AgRP</b>	Neuropeptid Y/agouti-related peptide
<b>NVS</b>	Nationale Verzehrsstudie
<b>OTC</b>	Over the counter
<b>PAI-1</b>	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>POMC/CART</b>	Proopiomelanocortin/Cocain-Amphetamin-reguliertes Transskript
<b>PP</b>	Pankreatisches Polypeptid
<b>PTA</b>	Pharmazeutisch technische(r) Assistent(in)
<b>PYY</b>	Peptid YY
<b>PUFA</b>	Polyunsaturated fatty acid
<b>QMS</b>	Qualitätsmanagementsystem
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SGLT-2</b>	low-affinity sodium-dependent glucose-co-transporter-2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor-alpha
<b>TRH</b>	Thyreotropin releasing hormone
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation
<b>WHR</b>	Waist-to-hip ratio
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

# Kapitel 1

## Einleitung und Zielsetzung

### 1.1 Problemstellung

Das Bewusstsein für die Problematik Übergewicht nimmt seit Jahren immer weiter zu. 2008 sprach die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit von insgesamt 1,5 Milliarden übergewichtigen Menschen über 20 Jahren. Davon waren 200 Millionen Männer und 300 Millionen Frauen adipös (fettleibig). Auch Kinder entwickeln mittlerweile immer häufiger Übergewicht. 2012 waren bereits mehr als 40 Millionen Kinder unter fünf Jahren betroffen (WHO 2014b). Das Statistische Bundesamt gab 2010 in einer Pressemitteilung bekannt, dass mehr als jeder zweite Deutsche<sup>1</sup> übergewichtig sei (Statistisches Bundesamt 2010b). Übergewicht oder die Adipositas per se wird zunächst oftmals als rein ästhetisches Problem angesehen, längerfristig können dadurch jedoch Folgeerkrankungen verursacht werden, die die Morbidität und Mortalität beeinflussen. Laut Gesundheitsorganisation gehören Übergewicht und Adipositas zu den fünf häufigsten Risikofaktoren für vorzeitige Todesfälle weltweit. Das Risiko, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Gelenkprobleme zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Grad der Fettleibigkeit. Auch einige Krebserkrankungen, wie beispielsweise das Kolonkarzinom, kommen häufiger bei Übergewichtigen vor. Zudem entstehen durch Übergewicht und Adipositas volkswirtschaftlich gesehen sehr hohe Kosten für Arzneimittel, Krankenhausaufenthalte, Arbeitsausfälle etc., die durch eine Behandlung von Übergewicht verhindert werden könnten. Laut WHO ist Übergewicht bzw. Adipositas z. B. für 44 % der Diabeteserkrankungen und für 23 % der ischämischen Herzerkrankungen verantwortlich (WHO 2014b). Auf Basis dieser Angaben können die Kosten abgeschätzt werden, die in Deutschland durch Überernährung verursacht werden. Der Arzneiverordnungsreport 2013 berichtet über die Anzahl von Verordnungen von Wirkstoffklassen und einzelnen Wirkstoffen bzw. Leitsubstanzen. Die Nettokosten für Antidiabetika betragen im Jahr 2012 1.842,5 Millionen Euro; orale Antidiabetika nahmen

---

<sup>1</sup>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird durchgängig das generische Maskulin verwendet, welches männliche und weibliche Personen einschließt.

einen Anteil von 45,2 Millionen Euro ein. 265,9 Millionen Euro wurden für Antihypertonika und 574,1 Millionen Euro für diverse Lipidsenker gezahlt (Schwabe und Paffrath 2013, S. 4, 8). Die Deutsche Adipositas Gesellschaft e. V. (DAG) prognostiziert Adipositas-assoziierte Kosten von mindestens 25,7 Milliarden Euro für das Jahr 2020, darin enthalten sind sowohl direkte als auch indirekte Kosten (Deutsche Adipositas Gesellschaft 2012).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Lundborg *et al.* (2014) untersuchte eine weitere Problematik, auf die übergewichtige und fettleibige Teenager stoßen. Die Arbeitsgruppe analysierte Daten aus Untersuchungen von knapp 150.000 in Schweden geborener Brüder, die zwischen 1984 und 1997 ihren Wehrdienst leisteten. Anhand von Steuerunterlagen wurden die Jahresverdienste der Männer miteinander verglichen, die 2003 zwischen 28 und 39 Jahre alt waren. Dabei stellte sich heraus, dass Erwachsene, die im Teenager-Alter übergewichtig waren, im Durchschnitt etwa 7 % weniger verdienen als Erwachsene, die als Jugendliche normalgewichtig waren. Bei denjenigen, die adipös waren, wich das Jahreseinkommen sogar um 18 % nach unten ab. Ursächlich sind vor allem die geringer ausgebildeten nicht-kognitiven Fähigkeiten von übergewichtigen und fettleibigen Kindern und Jugendlichen. Sie verfügen häufiger über ein geringeres Selbstwertgefühl, erfahren Mobbing und Diskriminierungen durch Gleichaltrige aber auch durch Lehrer. Dies wirkt sich negativ auf die nicht-kognitiven Fähigkeiten, wie Selbstkontrolle, Zielorientierung oder Durchhaltevermögen aus. Als bekannt galt die Tatsache, dass sich Übergewicht bei weiblichen Jugendlichen in einem geringen Verdienst niederschlägt. Die jetzige Studie konnte diese Beobachtung nun für übergewichtige Männer belegen.

Um die Kosten für die Volkswirtschaft und das Morbiditätsrisiko des Einzelnen zu senken, müssen gezielte Strategien entwickelt werden. Hierbei ist das Knüpfen von möglichst vielen Kontaktstellen zwischen Betroffenen und geschultem Fachpersonal essenziell, damit dieses beratend und unterstützend aktiv werden kann. Möglichkeiten haben insbesondere Arztpraxen, die unmittelbar involviert sind, sobald das Verschreiben von Arzneimitteln notwendig wird. Sollte der Übergewichtige allerdings noch keine Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Bluthochdruck oder Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt haben, so ist möglicherweise der Leidensdruck zu gering oder die Hemmschwelle zu hoch, aufgrund dieser „Lappalie“ einen Arzt aufzusuchen. In diesem Fall können öffentliche Apotheken als wertvolle Anlaufstellen dienen.

## 1.2 Motivation

Dieser Dissertation liegen zwei Motive zugrunde. Der erste und gewichtigere Aspekt betrifft die aktuelle Rolle der öffentlichen Apotheke in der Prävention und Therapie von Adipositas. Ziel ist es, Empfehlungen abzuleiten, die der großen Diskrepanz zwischen Beratungspoten-

zial, welches durch das Fachpersonal bereitsteht, und der geringen Inanspruchnahme durch übergewichtige Personen entgegenwirken. Auf diese Weise können die Lebensqualität des Einzelnen verbessert und langfristig Kosten für das Gesundheitssystem gesenkt werden.

Der zweite Aspekt betrifft die öffentlichen Apotheken selbst. In Zeiten, in denen viele Apotheken aufgrund mangelnder Wirtschaftlichkeit geschlossen werden müssen und die Konkurrenz durch den Versandhandel steigt, wird es zunehmend wichtiger, dass Dienstleistungen angeboten werden, die dem Kunden einen Mehrwert bieten und eine Differenzierung zu Online-Apotheken ermöglichen. Während es zwischen 1999 und 2009 durchschnittlich 21.500 öffentliche Apotheken gab, sank die Zahl seit 2010 kontinuierlich auf einen Stand von 20.662 im Jahr 2013 ab (Statista 2014b). Seit der Versandhandel von Arzneimitteln 2004 zugelassen wurde, stieg der Marktanteil im Jahr 2012 von Versandapotheken im *Over the Counter* (OTC)-Bereich auf 8 % (Statista 2014c). Zur Sicherstellung einer flächendeckenden Versorgung mit Arzneimitteln und Beibehalten der Wirtschaftlichkeit, besteht kurzfristiger Handlungsbedarf.

### 1.3 Vorgehensweise

Diese Dissertation erhebt Daten zur aktuellen Rolle der öffentlichen Apotheke in der Prävention und Therapie von Adipositas und leitet aus diesen Handlungsempfehlungen und Optimierungsansätze ab.

Um einen ausreichend tiefen Einblick in das komplexe Themengebiet „Adipositas“ zu erhalten, wurde folgendermaßen vorgegangen: Zunächst findet die Vermittlung von Hintergrundwissen bezüglich der Problematik von Übergewicht in Deutschland, unterteilt nach Altersklassen und regionalem oder bundesweitem Charakter, statt. Grundlagen zur Physiologie und Pathologie des Fettgewebes werden dargelegt und es wird diskutiert, welche Methoden zur Bestimmung von Fettgewebe existieren und im Rahmen größerer anthropometrischer Messungen praktikabel sind. In Abschnitt 2.3 werden die Grundlagen auf neurobiologischer Ebene bezüglich der Steuerung von Hunger und Sättigung eingehend erläutert. Daraufhin werden sowohl aktuelle als auch frühere Therapiemöglichkeiten anhand ihres Wirkmechanismus gezielt eingeordnet. Des Weiteren wird die Problematik herausgearbeitet, die in der Entwicklung von zentral angreifenden Wirkstoffen entsteht. Die Rolle der öffentlichen Apotheke in der Prävention und Therapie von Adipositas wird im Rahmen einer empirischen Studie eruiert. Als Erhebungsinstrument dient ein Fragebogen, der mit Hilfe des pharmazeutischen Fachpersonals ausgefüllt wurde. Die Studie gibt einen Einblick in den soziodemografischen Hintergrund der Kunden. Diverse Fragestellungen sind von Interesse: Nehmen nur bestimmte Altersklassen die Apotheke als Ansprechpartner für die Thematik Übergewicht wahr oder geschieht dies altersübergreifend? Wie werden die Kunden auf die Apotheke als Anlaufstelle für diese Indikation aufmerksam? Kommen

sie beispielsweise auf Anraten des Arztes mit einer Verschreibung oder sind sie stärker an nicht-verschreibungspflichtigen Produkten interessiert? Wie zufrieden sind die Kunden mit der Beratung und den Produkten? Abschließend erfolgen die Ergebnisdarstellung und -diskussion, in denen auf Basis der Analyse Handlungsempfehlungen abgeleitet und Beispiele für das Vorgehen behandelt werden.

## Kapitel 2

# Hintergrund, neurobiologische Grundlagen und Therapiemöglichkeiten

Im folgenden Kapitel werden verschiedene Studien zum Thema Übergewicht von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland vorgestellt. Die Studien untersuchen die aktuelle Situation der Übergewichtsproblematik in Deutschland und gehen auf Zusammenhänge und Kausalitäten in der Adipositas-Entwicklung ein. Darauf folgt eine Beschreibung des Fettgewebes und dessen Einfluss im Organismus. Schließlich wird die neurobiologische Steuerung von Hunger und Sättigung erläutert, um aktuelle und frühere Therapiemöglichkeiten einordnen und bewerten zu können.

### 2.1 Übergewicht und Adipositas in Deutschland

#### 2.1.1 Nationale Verzehrsstudie

Diverse Studien bieten einen Überblick über die Ernährungssituation in Deutschland. Nennenswert sind die Nationalen Verzehrsstudien (NVS) und die Erhebungen des Statistischen Bundesamtes. Die NVS II wurde 2005 und 2006 durch das Max Rubner-Institut in Karlsruhe im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz durchgeführt. Ziel war die Erfassung der aktuellen Ernährungssituation in Deutschland, um die veraltete Datenbasis der 20 Jahre zurückliegenden NVS I zu aktualisieren. In der Studie wurden etwa 20.000 Personen im Alter von 14 bis 80 Jahren befragt, die in Interviews beispielsweise zu ihren Konsumgewohnheiten bezüglich Lebensmitteln befragt wurden sowie an anthropometrischen Messungen teilnahmen. Außerdem wurde der Mikrozensus miteinbezogen. Der Mikrozensus ist eine repräsentative Befragung der Haushalte in Deutschland. Durch ihn erhebt das Statistische Bundesamt Daten zum Thema „Bevölke-

rungsstruktur sowie zur wirtschaftlichen und sozialen Lage der Bevölkerung“ (Statistisches Bundesamt 2012). Eine Auswertung der Daten erfolgt jährlich. Darüber hinaus gibt es weitere Fragenkomplexe, die lediglich alle vier Jahre untersucht werden. Dazu gehören auch die „Fragen zur Gesundheit“, die zuletzt 2009 publiziert wurden. Die Befragung von 2005 wurde in die Auswertung der NVS II als Korrekturhilfe der statistischen Gewichtung einzelner Daten mit einbezogen (Statistisches Bundesamt 2012; Max Rubner-Institut 2008, S. XV).

Im Ergebnisteil wird zwischen den Jugendlichen mit einem Alter zwischen 14 und 17 Jahren und Erwachsenen unterschieden. Der Anteil der übergewichtigen männlichen Jugendlichen lag bei 10 % (8 % adipös) und 7,9 % übergewichtigen weiblichen Jugendlichen (8,5 %) (Max Rubner-Institut 2008, S. 74). Von den Studienteilnehmern ab 18 Jahren waren insgesamt 58,2 % übergewichtig oder adipös. Von den Männern 66,0 %, von den Frauen 50,6 % (Max Rubner-Institut 2008, S. 81).

Die Studie untersuchte Korrelationen zwischen dem Auftreten von Übergewicht oder Adipositas und anderen Merkmalen. Es zeigte sich, dass eine höhere schulische Bildung der Befragten zu einem größeren Anteil von Normalgewichtigen führte. Durch Analyse des Pro-Kopf-Nettoeinkommens wurde festgestellt, dass insbesondere Personen mit einem niedrigen Einkommen von weniger als 500 Euro oder aber mit mehr als 2.000 Euro Normalgewicht haben (Max Rubner-Institut 2008, S. 88 ff.).

Somit bestätigte die NVS II die Resultate des damaligen Mikrozensus. Auch die Datelage aus 2009 fiel nicht positiv aus. Fazit dieser Erhebung war, dass mehr als jeder Zweite in Deutschland übergewichtig ist. 51 % der Befragten waren übergewichtig oder adipös. Dabei betrug der Anteil der übergewichtigen Männer 60 % und der Frauen 43 % (Statistisches Bundesamt 2010a). Dieses Ergebnis entstand aus der Befragung von 70.000 Personen aus 340.000 Haushalten. Bei der Beantwortung wurden Angaben zu Körpergröße und Gewicht gemacht, woraus nach WHO-Kriterien (gemäß Tabelle 2.1) der BMI berechnet wurde (Statistisches Bundesamt 2010b, S. 3 ff.). Die Teilnahme an der Befragung erfolgt stets auf freiwilliger Basis.

## **2.1.2 Kinder und Jugendliche**

### **2.1.2.1 Regionale Studie (KOPS)**

Einen intensiven Einblick in die Gewichtsproblematik bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland vermittelt die groß angelegte Kieler Adipositaspräventionsstudie (KOPS). Die Langzeitstudie untersuchte die Determinanten des Übergewichtes bei Kindern sowie den Einfluss von Präventionsmaßnahmen. Die KOPS wurde 17 Jahre lang durch das Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität in Kiel durchgeführt und begann 1996. Die Grundgesamtheit, aus denen die verschiedenen Ko-

Tabelle 2.1: **Internationale Klassifikation des Körpergewichts von Erwachsenen nach der WHO anhand des BMI.** (Quelle: WHO 2014a)

<b>Einteilung</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Normalgewicht	18,5 - 24,99
Präadipositas	25 - 29,99
Adipositas	≥ 30
Grad 1	30 - 34,99
Grad 2	35 - 39,99
Grad 3	≥ 40

herten gebildet wurden, bestand aus etwa 12.000 Kindern, die zwischen 1996 und 2001 in Kiel eingeschult wurden. Ziele der Studie waren zum einen die Erfassung der Prävalenz und Inzidenz von Übergewicht und Adipositas, zum anderen die Charakterisierung der Determinanten. Zusätzlich sollten Übergewicht und Adipositas durch gezielte Interventionsprogramme verhindert werden (Lange *et al.* 2010, S. 707). Die Studie umfasste fünf Querschnittuntersuchungen und zwei Längsschnittuntersuchungen. Die erste Kohorte wurde aus etwa 5.000 Kindern im Einschulungsalter zwischen fünf und sieben Jahren gebildet (1996-2001). Die zweite Kohorte, mit einer Größe von knapp 4.500 Kindern, bestand aus Viertklässlern (2000-2005). Die dritte Kohorte (circa 6.300 Jugendliche) aus Achtklässlern (2004-2009). Daraufhin wurden erneut Einschüler untersucht (2006-2008) und die fünfte Querschnittstudie zwischen 2010 und 2012 bezog sich nochmals auf Viertklässler. Die erneuten Untersuchungen sollten eventuell auftretende Trends aufzeigen. Aufgrund des Aufbaus der Querschnittstudien kam es vor, dass einige Kinder bzw. Jugendliche sich in zwei oder gar drei Kohorten wiederfanden (Plachta-Danielzik *et al.* 2011, S. 305 f.). Zudem wurden einige Kinder in den Längsschnittuntersuchungen über einen längeren Zeitraum untersucht.

Der Ernährungszustand und die sportliche Aktivität wurden mithilfe von Fragebögen und durch anthropometrische Messungen erfasst. Zudem fand eine Familienanamnese statt, in welcher bestimmte Risikofaktoren, wie Übergewicht, Adipositas oder Rauchen sowie der soziale Status festgehalten wurden (Müller *et al.* 2001). Es wurden inverse Beziehungen zwischen dem sozioökonomischen Status und dem Auftreten von Übergewicht festgestellt: „Je niedriger der soziale Status, desto häufiger sind lange Medienzeiten und eine geringe körperliche Aktivität.“ (Lange *et al.* 2010, S. 711). Die stärksten Determinanten für die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen waren das Vorkommen von Übergewicht und Adipositas bei den Eltern (Plachta-Danielzik *et al.* 2011, S. 310).

Zusammengefasst hatten die Interventionsmaßnahmen an den Schulen einen mäßigen Erfolg. Im Laufe der Studie nahm das Qualitätsniveau der Ernährung ab; das Erlernte

wurde nicht nachhaltig umgesetzt. Positive Ergebnisse konnten in den Gruppen verzeichnet werden, in denen die Familienintervention stattfand. Die Kinder nahmen im Verhältnis weniger stark zu, wobei auch in dieser Subgruppe der soziale Status entscheidend war.

Das Elternhaus mit entsprechendem Ernährungszustand und Sozialschicht nimmt stärkeren Einfluss auf das Risiko, Übergewicht oder Adipositas zu entwickeln als die Ernährung.

### **2.1.2.2 Bundesweite Studie (KiGGS)**

In die erste bundesweit angelegte Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts, damals als Kinder- und Jugendgesundheitsurvey bezeichnet, wurden zwischen 2003 und 2006 insgesamt 17.641 Kinder zwischen 0-17 Jahren mit einbezogen. In dieser Studie wurden Daten erhoben, die umfassende Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand der einzelnen Altersgruppen enthalten. Die Studie gab nicht nur Aufschluss über die Verbreitung von Übergewicht, sondern ebenfalls über eine Reihe anderer Gesundheitsparameter, wie Blutdruck, Jodversorgung oder das Auftreten von Schmerzen. Zwischen den Geschlechtern gab es keine eindeutigen Unterschiede im Bereich des BMI. Von 14.474 Mädchen und Jungen zwischen 3 und 17 Jahren waren 15 % übergewichtig und 6,3 % adipös. Dies entspricht einer absoluten Menge von 1,9 Millionen übergewichtigen Kindern und Jugendlichen bundesweit (Kurth und Schaffrath Rosario 2007, S. 737). Ziel der Studie war die Erhebung repräsentativer Daten über Kinder und Jugendliche, um so unter anderem Aussagen, wie „jeder dritte Jugendliche ist übergewichtig“ zu überprüfen.

Die Ergebnisse zeigen zwar eine drastische Zunahme von Übergewicht und Adipositas um 50 % zum Vergleich zu den 1980er und 1990er Jahren auf, sie konnten allerdings derartige Zitate entschärfen. Nicht jeder dritte Jugendliche ist übergewichtig, fast jeder fünfte zwischen elf und 17 Jahren zeigt jedoch Essstörungen. Beobachtet wurde zudem eine Veränderung des Krankheitsbildes von akuten Formen hin zu chronischen und von Erkrankungen mit somatischer Ursache hin zur psychischen Genese (Hölling *et al.* 2012). Die Zusammenhänge zwischen Migrationshintergrund oder einem niedrigen Sozialstatus und die höhere Prävalenz, Übergewicht zu entwickeln wurden bekräftigt (Kurth und Schaffrath Rosario 2007, S. 737 f.). Grundsätzlich sind zwar alle sozialen Schichten und Bildungsniveaus von der Zunahme des Übergewichts betroffen, das Ausmaß und Ausgangsniveau variieren dagegen.

Seit 2009 wird die KiGGS als Langzeitstudie am Robert Koch-Institut durchgeführt. Sie liefert repräsentative Daten aus bundesweit durchgeführten Untersuchungen zur aktuellen gesundheitlichen Lage der unter 18-Jährigen. In der Studie kommen sowohl Befragungen als auch medizinische Untersuchungen, wie Laboranalysen zum Einsatz. Um Daten zur gesundheitlichen Entwicklung zu erheben, wird eine Kohorte bis ins Erwachsenenalter begleitet und zwischenzeitlich wiederholt untersucht.

## 2.2 Fettgewebe

Dieser Abschnitt beschreibt die unterschiedlichen Arten von Fettgewebe und deren Messung. Um die Notwendigkeit aufzuzeigen, proinflammatorisches Gewebe zu reduzieren und somit das Risiko für die Entstehung von Folgeerkrankungen zu reduzieren, steht der pathologische Einfluss des weißen Fettgewebes im Vordergrund.

### 2.2.1 Differenzierung von Fettgewebe

Fettgewebe kann grundlegend in braunes und weißes Gewebe unterteilt werden. Lange Zeit wurde angenommen, dass erwachsene Menschen kein aktives braunes Fettgewebe mehr besitzen. Mittlerweile konnten zahlreiche Studien durch Nachweisverfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT), auch bei Erwachsenen noch aktive Depots des braunen Fettgewebes zeigen (Yadav und Rane 2012). Bekannt war die Tatsache, dass Neugeborene über diese Depots verfügen, die in der Lage sind, Wärme zu produzieren. Die bräunliche Färbung entsteht durch die Ansammlung vieler Mitochondrien, welche das Enzym *Uncoupling protein 1* beinhalten. Durch das Protein kann die Atmungskette in den Mitochondrien abgewandelt stattfinden: der Protonengradient wird nicht, wie sonst üblich, zur Gewinnung der energiereichen Adenosintriphosphate (ATP) genutzt, sondern, entkoppelt von diesem Mechanismus, zur Gewinnung von Wärme. Bei Säuglingen und Kindern fallen die supraklavikulären, oberhalb des Schlüsselbeins gelegenen, Depots auf, die ihnen eine zitterfreie Wärmegewinnung ermöglichen (Richard *et al.* 2012). Nicht bei allen Erwachsenen ist das braune Fettgewebe vorzufinden. Bisher sind einige Regelmäßigkeiten festgehalten worden, die dafür sprechen, dass die Menge des Fettgewebes invers mit dem BMI korreliert (Boss und Farmer 2012). Dementsprechend kommen die Depots bei schlanken Personen mit einem geringen BMI häufiger vor. Eine Erklärung könnte in der Umwandlung (*transdifferentiation*) von braunem in weißes Fettgewebe zugunsten der Speicherfähigkeit der überschüssigen Fette liegen (Yadav und Rane 2012). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Menge an braunem Fettgewebe bei Kälteexposition zunimmt und bei Frauen höher anteilig vorkommt als bei Männern. Neben dem Brust- und Nackenbereich befindet sich braunes Fettgewebe in größerer Menge im Bereich rund um das Rückenmark. Es wird von einer sympathischen Innervation des Gewebes ausgegangen. Als ein Kontrollzentrum kommt beispielsweise der Hirnstamm in Frage (Richard *et al.* 2012).

### 2.2.2 Physio- und Pathologie des weißen Fettgewebes

Weißes Fettgewebe steht seit langer Zeit im Fokus vieler Studien. Ursprünglich wurde es als reines Speichergewebe angesehen, das überschüssige Energie in Form von neutralen Triglyceriden aufnimmt und Fettsäuren zur Oxidation freigibt, wenn ein Energiemangel besteht.

Inzwischen wird es als endokrines Organ anerkannt, das durch seine Adipokine vielfältigen Einfluss im Organismus nimmt (Drouet *et al.* 2012). Bei weißem Fettgewebe wird zwischen viszeralem Fett, welches die Organe in der Bauchhöhle (intraabdominales Fett) umhüllt und subkutanem Fett, einer Fettschicht unter der Haut, unterschieden. Zwischen den Geschlechtern fallen unterschiedliche Verteilungsmuster des subkutanen Fettgewebes auf. Bei Frauen sammelt es sich bevorzugt an den Oberschenkeln und Hüften an und wird als gluteofemorales Fett bezeichnet. Mit dem androgenen Typ ist die Kumulation von Fett am Bauch gemeint, das abdominale subkutane Fettgewebe. Aus pathologischer Sicht ist das gluteofemorale Fett als weniger kritisch einzustufen. Diesem Fett werden sogar einige positive Eigenschaften zugeschrieben, wie die Wiederaufnahme von Lipiden in Form von *very low density lipoprotein* (VLDL) und freier Fettsäuren außerdem eine schützende Funktion gegenüber Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen (Wronska und Kmiec 2012). Generell ist das viszerale Fett metabolisch aktiver und übt einen größeren Einfluss auf pathologische Vorgänge aus (Ferris und Crowther 2011). Werden beispielsweise in einem solchen Maß Fette zu sich genommen, dass die Kapazität des viszeralen Fettgewebes ausgeschöpft ist, werden Fettsäuren in die Pfortader abgegeben. Auf diese Weise kommt es zur Ansammlung von Fettsäuren in den Hepatozyten, woraus eine Lebersteatose resultieren kann (Ferris und Crowther 2011; Matafome *et al.* 2013). Aber nicht nur die Lebersteatose stellt eine bekannte Folgeerkrankung der Adipositas dar. Im folgenden Abschnitt wird in Kürze auf zugrundeliegende Wirkmechanismen eingegangen, die für die Entstehung verschiedener Folgeerkrankungen verantwortlich sind.

Fettgewebe, vor allem das viszerale Fett, produziert große Mengen an Zytokinen, die sogenannten Adipokine. Diese können sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkung zeigen. Zu den proinflammatorischen Mediatoren zählen beispielsweise der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) oder das C-reaktive Protein (CRP). Adiponectin hingegen werden auch antiinflammatorische und gefäßprotective Eigenschaften zugesprochen (Chugh und Sharma 2012). Es korreliert negativ mit dem BMI und wird dementsprechend von schlanken Personen sezerniert (Ferris und Crowther 2011). Im Fettgewebe produzieren vorrangig die Makrophagen Zytokine. Zunächst wandern Zellen in Form von Monozyten ins Gewebe, wo sie anschließend zu Makrophagen differenzieren. Aus den Monozyten können dabei M1- oder M2-Makrophagen entstehen. Die M1-Makrophagen repräsentieren die klassisch aktivierte Form und werden verstärkt bei übergewichtigen Personen vorgefunden, während als M2-Makrophagen unterschiedliche alternativ aktivierte Makrophagenpopulationen bezeichnet werden. Durch Aktivierung der M1-Makrophagen werden vorrangig proinflammatorische Prozesse begünstigt. Dies muss bei M2-Makrophagen nicht der Fall sein; hier werden auch antiinflammatorische Mediatoren sezerniert (McArdle *et al.* 2013). Adiponectin zeigt Eigenschaften, die eine Differenzierung der Monozyten hin zu M2-Makrophagen steuern und somit antiinflammatorische Reaktionen auslösen (Ohashi

*et al.* 2012). Die Rekrutierung der Immunzellen erfolgt unter anderem durch das *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) (McArdle *et al.* 2013; Matafome *et al.* 2013). Bei Übergewichtigen läuft die Infiltration in verstärkter Form ab. Ursächlich ist das Überangebot an Fettsäuren, welches zu einer Hypertrophie der Adipozyten führt. Eine ausreichende Durchblutung des Gewebes kann nicht mehr stattfinden, sodass Hypoxie<sup>1</sup> und nekrose-ähnliche Zelltode die Folge sind (Zeyda und Stulnig 2009; Chugh und Sharma 2012). Die Makrophagen bilden um die toten Zellen "*crown-like structures*" aus, die nur bei Übergewichtigen Personen beobachtet werden (Zeyda und Stulnig 2007). Durch die Sekretion von Entzündungsmediatoren werden weitere Makrophagen stimuliert, sodass eine chronische Inflammation einsetzt (Chugh und Sharma 2012; Zeyda und Stulnig 2007), wie sie in Abbildung 2.1 beschrieben wird.

Die aufgezeigten Entzündungsprozesse begünstigen das Auftreten verschiedener Folgeerkrankungen, bekannt unter der Bezeichnung des metabolischen Syndroms. Beispielsweise stimuliert TNF- $\alpha$  bestimmte Kinasen, die Inhibitoren des Transkriptionsfaktors *nuclear factor kappa b* (NF- $\kappa$ B) darstellen. Daraufhin folgt eine verringerte Expression der *messenger ribonucleic acid* (mRNA) des Glucosetransporters 4 (GLUT4) und des Insulin-Rezeptor-Substrates 1 (IRS-1) (Finucane *et al.* 2012). Durch die verminderte Signaltransduktion und Glucoseaufnahme entsteht eine Insulinresistenz und eine spätere Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 ist möglich (Chugh und Sharma 2012; Matafome *et al.* 2013). MCP-1 und Resistin führen über Aktivierung der Makrophagen-Infiltration in Gefäßwände und Umwandlung der Immunzellen in Schaumzellen zur Bildung atherosklerotischer Plaques und zum Krankheitsbild der Atherosklerose (Ferris und Crowther 2011; Matafome *et al.* 2013). Weiteren Einfluss auf das Gefäßsystem üben Faktoren wie PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1) oder Angiotensinogen aus. Während PAI-1 die Fibrinolyse hemmt und Thromboseereignisse begünstigt, lässt die Angiotensinogensekretion den Blutdruck ansteigen (Ferris und Crowther 2011). Die Umwandlung von Angiotensinogen in das Angiotensin II mit den beteiligten Enzymen und die Folge einer Vasokonstriktion sind in Abbildung 2.2 beschrieben.

### 2.2.3 Messung von Fettgewebe

Es gibt eine Reihe von Messmethoden zur Bestimmung von Fettleibigkeit. Bewertungskriterien sind die Möglichkeiten, zwischen subkutanem (abdominalem) Fettgewebe und viszeralem (intraabdominalem) Fettgewebe unterscheiden und die Fettdepots quantifizieren zu können. Diese Unterscheidung ist, wie im Abschnitt zuvor beschrieben, aufgrund der

---

<sup>1</sup>Im weißen Fettgewebe Übergewichtiger Personen findet eine vermehrte Expression des Transkriptionsfaktors Hypoxie-induzierter Faktor statt (Chugh und Sharma 2012). Dies wiederum hat zur Folge, dass Entzündungsprozesse oder auch Tumorwachstum durch verstärkte Angiogenese unterhalten werden (Wronska und Kmiec 2012).

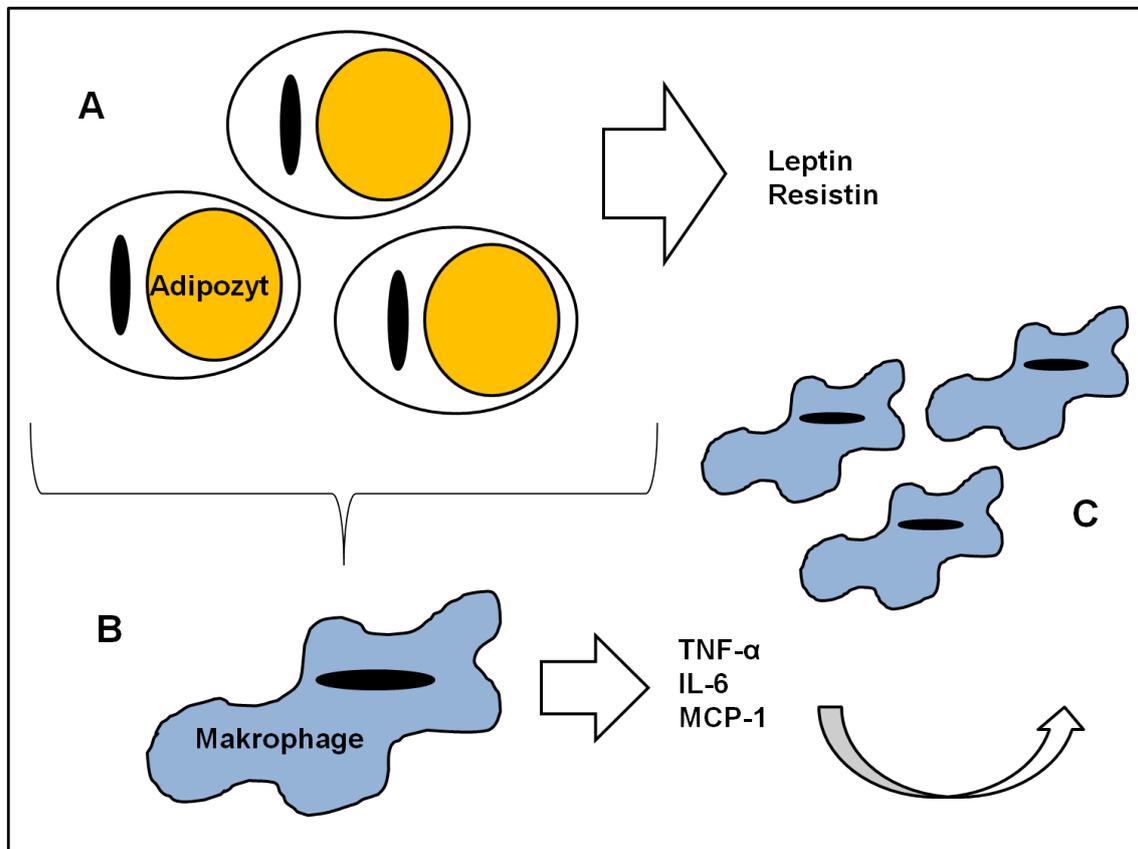


Abbildung 2.1: **Makrophagenaktivierung im Fettgewebe**

A: Das vermehrte Angebot von Fettsäuren führt zu einer Hypertrophie der Adipozyten, welche Entzündungsmediatoren sezernieren. Unter anderem werden auch Resistin und Leptin freigesetzt. Durch die Sekretion der Faktoren werden Monozyten angezogen, die daraufhin ins Gewebe einwandern (Ferris und Crowther 2011). B: Die Monozyten differenzieren zu Makrophagen und setzen ihrerseits Botenstoffe frei. TNF- $\alpha$  und IL-6 sind maßgeblich an der Insulinresistenz beteiligt. TNF- $\alpha$  aktiviert indirekt den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B mit den Konsequenzen, dass weniger Glucosetransporter und IRS-1 exprimiert werden (Finucane *et al.* 2012). C: Zytokine, wie das MCP-1, sorgen für eine Rekrutierung weiterer Makrophagen; das Entzündungsgeschehen läuft verstärkt ab und eine chronische Inflammation kann die Folge sein (Chugh und Sharma 2012). (Eigene Darstellung)

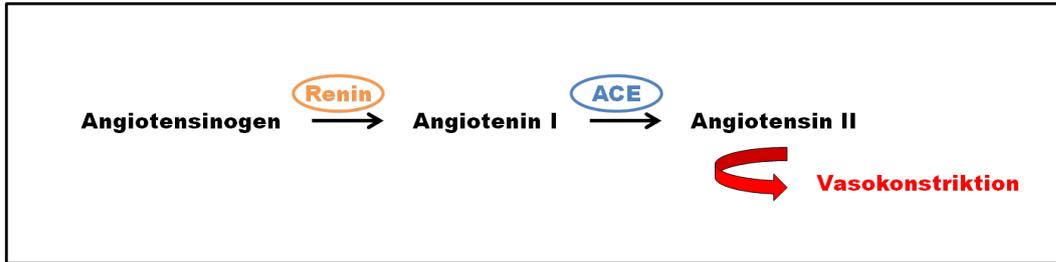


Abbildung 2.2: **Biosynthese von Angiotensin II**

Aus dem Precursor Angiotensinogen entsteht durch das Enzym Renin Angiotensin I, welches unter Katalyse des *Angiotensin converting enzyme* (ACE) in Angiotensin II umgewandelt wird. Durch dessen vasokonstriktive Eigenschaft steigt der Blutdruck an (Gonzalez-Villalobos *et al.* 2013). Einen mengenmäßig großen Anteil nehmen die ACE-Hemmer im Apothekenalltag ein. Sie werden in der Therapie der Hypertonie eingesetzt. (Eigene Darstellung)

Zuordnung pathologischer Ereignisse sehr wichtig. Das viszerale Fett, das sich im Bauchraum um die Organe herum befindet, ist hormonell aktiv und interagiert beispielsweise durch das Adiponectin in der Angiogenese. Die Konzentration des zirkulierenden, antiangiogenetischen Hormons korreliert invers mit der Menge an viszeralem Fett; dabei werden geringen Hormonspiegeln ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung unterschiedlicher Erkrankungen zugeschrieben, wie die von Diabetes mellitus Typ 2 oder kardiovaskulären Erkrankungen. Somit soll die Messmethode ermöglichen, Rückschlüsse aus dem Grad der abdominalen Adipositas auf die mögliche Morbidität oder auch Mortalität zu ziehen (Shuster *et al.* 2012).

In diesem Zusammenhang beauftragte die WHO vor einigen Jahren ein Expertenkomitee, das sich mit der Frage auseinander setzen sollte, durch welche Messmethode die größte Korrelation zwischen Übergewicht und den damit assoziierten Erkrankungen vorausgesagt werden könne. Die Ergebnisse wurden 2008 in der Schweiz vorgestellt. Die Experten machten auf den angeführten Unterschied bezüglich der metabolisch aktiven Fettgewebearten aufmerksam und bestätigten, dass durch eine Bestimmung des BMI eine Adipositas festgestellt werden kann, nicht aber spezifische Aussagen über abdominale Adipositas getroffen werden können. Der Einsatz des *waist-to-hip ratio* (WHR) und des Taillenumfangs hingegen ermöglicht genauere Aussagen. Um Prognosen über Adipositas-assoziierte Erkrankungen treffen zu können, gibt es eine Tendenz hin zu Messmethoden, die in der Lage sind, das viszerale Fett gesondert zu bestimmen. Die Korrelation zwischen abdominalem Fettgewebe und der Entwicklung von Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Erkrankungen ist allerdings nicht immer signifikant, sodass hier vielmehr von einer Empfehlung zur Benutzung des Taillenumfangs oder WHR gesprochen wird als von einem Muss. Weitere Untersuchungen befassten sich mit der Frage, ob die Messung des Taillenumfangs ausrei-

chend aussagekräftig ist oder, ob besser zwei Messpunkte herangezogen werden sollten und somit das WHR bestimmt wird. Werden mehrere Messungen an unterschiedlichen Menschen durchgeführt, ist die Wahrscheinlichkeit von Messungenauigkeiten nicht gering<sup>2</sup>. Aus diesem Grund könnte die Tendenz hin zur alleinigen Messung des Taillenumfanges gehen, um die Anzahl der Messungen und somit auch die Fehlerquote zu reduzieren. Von einem erhöhten Risiko kann bei einem WHR und Taillenumfang ab 0,90 bzw. 94 cm bei Männern und 0,85 bzw. 80 cm bei Frauen ausgegangen werden (WHO 2008).

In der 2011 veröffentlichten Studie von Browning *et al.* "*Measuring Abdominal Adipose Tissue: Comparison of Simpler Methods with MRI*" wurden einige Methoden zur Messung von abdominalem Fettgewebe mit den Goldstandards CT und Magnetresonanztomographie (MRT) verglichen. Außer der Bestimmung des BMI, des Hüftumfanges oder des WHR, wie auch durch die WHO durchgeführt, wurden in der Studie die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) evaluiert. Die BIA dient dazu, den Flüssigkeitshaushalt mittels Wechselstrom zu bestimmen. Über Elektroden gelangt der Strom in den Körper und verhält sich dort unterschiedlich, je nach Anteil des Körperwassers. Mithilfe physikalischer Formeln und Kompartiment-Modellen können somit verschiedene Werte, wie z. B. die fettfreie Masse bestimmt werden oder auch Aussagen und Prognosen über Gewebearten getroffen werden. Diese Methode ist zum Teil sehr störanfällig. Eine Validierung muss gegenüber einer Referenzmethode vorgenommen werden, beispielsweise Densitometrie oder DXA. Zudem dürfen die zu testenden Personen in Hinblick auf den Grad der Hydratation nicht von der Norm abweichen. Die genauesten Werte werden für den kaukasischen Typ bestimmt, da für ihn die meisten Erfahrungswerte vorliegen (Browning *et al.* 2011).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die genaueste Bestimmung von Fettgewebe mittels CT oder MRT gewährleistet wird. Entscheidender Nachteil der CT ist die ionisierende Strahlung. Aufgrund des Risikos, welches von ihr ausgeht, kann die CT nicht Mittel der Wahl für die Bestimmung von abdominalem Fett sein. Diese Gefahr geht nicht von der MRT

---

<sup>2</sup>Hierbei zeigt sich, dass sich die richtige Handhabung und zunächst die Auswahl eines geeigneten Maßbandes zu großen Messabweichungen führen kann. Das Expertenkomitee schlägt die Benutzung eines Maßbandes vor, das nicht elastisch ist und eine konstante Spannung von 100 g zur Verfügung stellen kann. Die Messung des Taillenumfanges sollte in der Mitte zwischen Beckenkamm und der am wenigsten tastbaren Rippe, parallel zum Boden, stattfinden. Die Füße sollten nah aneinander stehen, die Arme hängen locker seitlich herunter. Da der Füllungsgrad des Magens variiert, sollte direkt morgens vor Einnahme des Frühstücks gemessen werden. Auch die Wölbung des Brustkorbes nimmt Einfluss auf die Messergebnisse. Optimaler Weise atmet die zu vermessende Person vor der Messung ruhig ein und aus. Das Ablesen des Wertes sollte am Ende der Ausatmung stattfinden. Die Messung wird ein weiteres Mal wiederholt; liegen die Werte nicht mehr als einen Zentimeter auseinander, so wird der Mittelwert gebildet. Sollte die Differenz größer als ein Zentimeter sein, so empfiehlt sich ein neuer Messdurchgang. Der Hüftumfang wird an dem weitesten Bereich des Gesäßes durchgeführt. Auch bei dieser Messung wird das Band stramm angelegt, ohne dass es zu Einschnürungen kommt.

aus, bei der durch Magnetfelder eine Anregung bestimmter Atomkerne erfolgt. Es können zudem auch Aussagen über Morbidität und Mortalität getroffen werden. Begrenzender Faktor ist bei der Methode der finanzielle Aufwand (Browning *et al.* 2011). Dahingegen können der BMI, Taillenumfang oder das WHR recht simpel und ohne Kostenaufwand bestimmt werden. Einige Fehlerquellen, wie eine falsche Handhabung oder Schwierigkeiten bei der Auswahl der Messpunkte, gerade bei korpulenten Personen, sind jedoch vorhanden und können die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken (Shuster *et al.* 2012).

## 2.3 Entstehung von Hunger und Sättigung

Dieser Abschnitt befasst sich mit den Mechanismen, die für die Steuerung von Hunger und Sättigung verantwortlich sind. Das Zusammenspiel von Gehirn, Darm und Fettgewebe mit allen beteiligten Neurotransmittersystemen und Hormonen ist äußerst komplex und wird in dem Umfang erläutert, der notwendig ist, um die Arzneimittel anhand ihrer Wirkmechanismen (Kapitel 2.4) gezielt einordnen zu können. Zunächst werden die betroffenen Hirnareale und wichtige Neurotransmitter beschrieben, später auch Hormone und Peptide aus der Peripherie, die sich ebenfalls auf die Nahrungszufuhr auswirken. Die zahlreichen Interaktionsmöglichkeiten der Hirnareale und Neurotransmittersysteme machen deutlich, wie schwer es ist, ein zentral angreifendes Arzneimittel zu entwickeln, das so selektiv einzelne Rezeptoren bedient, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, ohne dabei erhebliche unerwünschte Wirkungen zu riskieren.

### 2.3.1 Involvierte Gehirnareale und Neurotransmitter

#### 2.3.1.1 Kerngebiete im Hypothalamus

Die Koordination der eintreffenden Signale des Nervensystems findet zum größten Teil im unteren Abschnitt des Zwischenhirns, dem Hypothalamus, statt. Dieser hat die Aufgabe, die durch Hormone aus der Peripherie übermittelten Signale und die neuronalen Informationen anderer Hirnregionen zu integrieren (Boguszewski *et al.* 2010). Auf diese Weise sorgt er für ein Gleichgewicht bezüglich der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushaltes (Suzuki *et al.* 2011). Aufgrund dieser Eigenschaften wird der Hypothalamus auch als homöostatisches Zentrum bezeichnet (Schloegl *et al.* 2011). Von den über 40 Kerngebieten und Arealen des Hypothalamus (Meister 2007) sind für die Regulation der Nahrungsaufnahme insbesondere der *Nucleus (Ncl.) paraventricularis* und der *Ncl. arcuatus* von entscheidender Bedeutung. Neuronen des *Ncl. paraventricularis* exprimieren die anorexigenen Faktoren *Thyreotropin releasing hormone* (TRH) und *Corticotropin releasing factor* (CRF) (Suzuki *et al.* 2011; Lam *et al.* 2010). Das Kerngebiet ist entscheidend für die Vermittlung eines Sättigungsgefühls. Eine Kontrollfunktion übt der *Ncl. arcuatus* aus. In diesem Kerngebiet sind zwei Arten von neuronalen Populationen vorzufinden, die gegensätzlichen

Einfluss auf den *Ncl. paraventricularis* ausüben. Abbildung 2.3 stellt diese Kontrollfunktion dar. Zum einen die Proopiomelanocortin/Cocain-Amphetamin-reguliertes Transkript (POMC/CART)-Neuronen und diesen gegenüber die Neuropeptid Y/*agouti-related peptide* (NPY/AgRP)-Neuronen. Die POMC/CART-Neuronen verstärken die Ausbildung eines Sättigungsgefühls. Durch Aktivierung wird aus dem Vorläuferprotein Proopiomelanocortin das  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH) gebildet.  $\alpha$ -MSH bindet daraufhin an Melanocortin 4 Rezeptoren (MCR-4) (Blevins und Baskin 2010). Im *Ncl. paraventricularis* verfügen die bereits angesprochenen Neuronen, die TRH und CRF exprimieren, über MC4-Rezeptoren. Eine Stimulierung dieser Nervenzellen durch  $\alpha$ -MSH führt zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen- bzw. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (Cansell *et al.* 2012; Y.-H. Zhou *et al.* 2012) und dadurch zu katabolen Stoffwechselreaktionen. MC-Rezeptoren werden in mehreren Hirnarealen vorgefunden, die im Zusammenhang mit dem Energiehaushalt des Körpers stehen (Meister 2007).

NPY gehört zur Familie der Polypeptide, die im weiteren Verlauf der Arbeit erläutert werden. Es ist das Peptid, das am meisten im Gehirn der Säugetiere vorkommt (Pedragosa-Badia *et al.* 2013). Es wird mit dem *agouti-related peptide* co-exprimiert (Myers *et al.* 2009; Sohn und Williams 2012) und vermittelt seine orexigene<sup>3</sup> Wirkung über Y1- und Y5-Rezeptoren (Greenwood *et al.* 2011). Eine erhöhte NPY-Konzentration im Hypothalamus steht im Zusammenhang mit einem verringerten Energieumsatz, einer abgesenkten Körpertemperatur sowie einer abgeschwächten Leistung des braunen Fettgewebes (Zhang *et al.* 2011). Die Y2- und Y4-Rezeptoren stellen eine Möglichkeit der präsynaptischen Hemmung des Peptids dar und somit eine Unterbindung der appetitanregenden Funktion. Das in 90 % der Fälle von den NPY-Neuronen co-exprimierte AgRP (Meister 2007) bindet ebenfalls an die MC4-Rezeptoren. Im Gegensatz zum Agonisten  $\alpha$ -MSH folgt nach Bindung durch den inversen Agonisten (Cansell *et al.* 2012) allerdings keine Vermittlung eines Sättigungsgefühls, sondern ein verstärktes Hungerempfinden (Hillebrand *et al.* 2006).

In das Melanocortin System greifen zahlreiche Transmitter und Peptide regulierend ein. Im Hinblick auf die Arzneimittel, die im weiteren Verlauf der Arbeit erläutert werden, ist das Indolamin Serotonin bzw. 5-Hydroxytryptamin (5-HT) von Interesse. Von den 14 bekannten 5-HT-Rezeptoren führt insbesondere die Stimulierung von zwei Rezeptoren, dem 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor, zu einer Appetitsenkung (Xu *et al.* 2011; Bello und Liang 2011; Sargent und Henderson 2011). Die Rezeptoren kommen weit verbreitet im Gehirn vor, als Hauptwirkort wird allerdings der *Ncl. arcuatus* beschrieben mit seinen ent-

---

<sup>3</sup>NPY stellt unter den Bedingungen, dass genug Nahrung zur Verfügung steht, ein orexigenes Peptid dar. Versuche an Ratten zeigten, dass sich die Wirkung während eines Nahrungsmangels ins Gegenteil umkehrt (Ioakimidis *et al.* 2011). In dieser Arbeit wird der Zustand, dass Nahrung in ausreichender Menge vorhanden ist als Normalzustand angesehen und somit rücken die orexigenen Eigenschaften des Peptids in den Vordergrund.

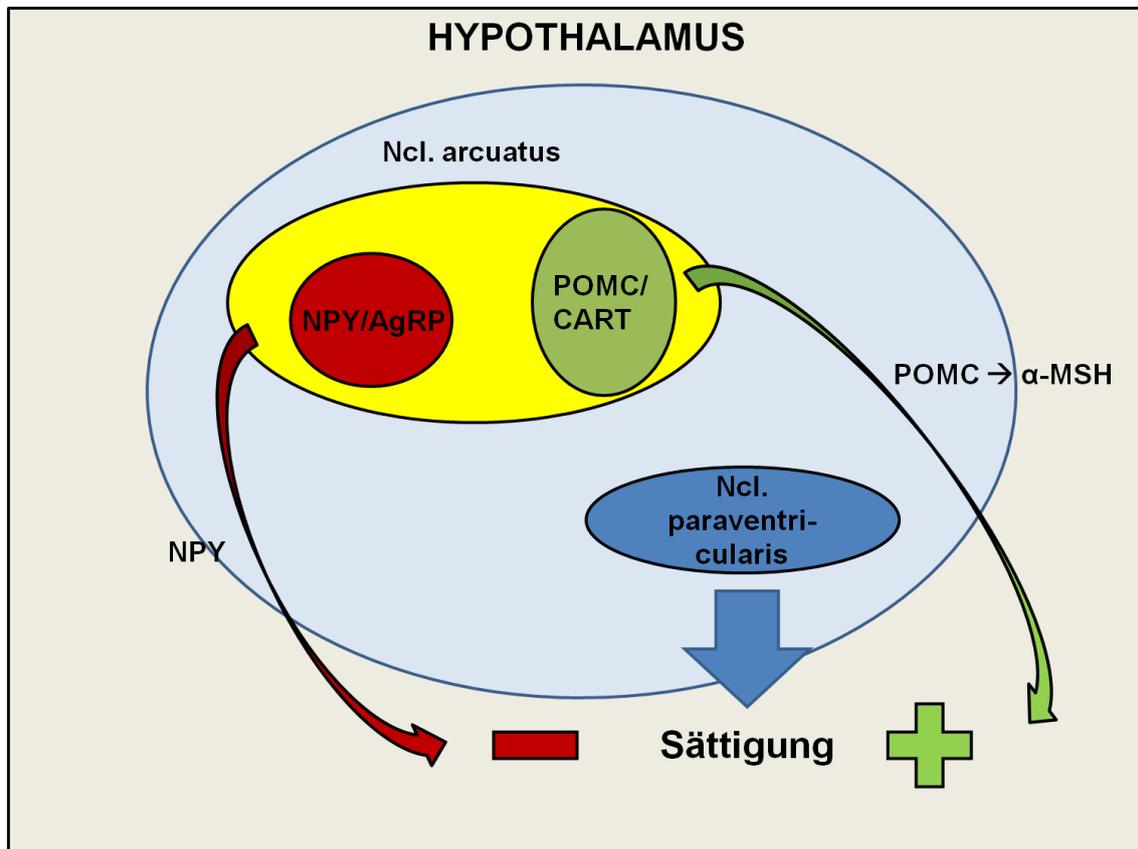


Abbildung 2.3: **Hypothalamische Steuerung von Hunger und Sättigung**

Die vereinfachte Abbildung zeigt die Kontrollfunktion des *Ncl. arcuatus* mit seinen zwei gegensätzlich wirkenden neuronalen Populationen über den *Ncl. paraventricularis* im Hypothalamus. Die POMC/CART-Neuronen greifen durch  $\alpha$ -MSH-Stimulierung der MC-Rezeptoren im *Ncl. paraventricularis* ein, woraufhin katabole Stoffwechselwege aktiviert werden (Yu und M.-S. Kim 2012), während durch die NPY/AgRP-Neuronen das Sättigungsempfinden gemindert wird. Dies geschieht über die Aktivierung von Y1- und Y5-Rezeptoren durch NPY und durch den inversen Agonisten AgRP, der seine Wirkung über die MC-Rezeptoren vermittelt. Es resultiert eine Antagonisierung der sättigenden Wirkung (Blevins und Baskin 2010). (Eigene Darstellung)

gegensetzt wirkenden NPY/AgRP- und POMC/CART-Neuronen. Hier findet eine direkte Kommunikation statt. Die POMC/CART-Neuronen erhalten dabei inhibitorische Signale der NPY/AgRP-Neuronen (Cansell *et al.* 2012; Xu *et al.* 2011; Sohn und Williams 2012); ausschlaggebender Transmitter ist die  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA). AgRP-Neuronen exprimieren meistens auch NPY und GABA (Wu und Palmiter 2011). Durch die Hyperpolarisation durch GABA werden die POMC-Neuronen nicht aktiviert und aus dem Precursor POMC wird kein  $\alpha$ -MSH gebildet. 5-HT-Rezeptor-Agonisten können diesen Mechanismus beeinflussen. Die 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Agonisten verhindern ebenfalls durch Hyperpolarisation die Sekretion von GABA Transmittern aus den AgRP Neuronen (Xu *et al.* 2011; Bello und Liang 2011) oder die AgRP-Expression (Lam *et al.* 2010; Sargent und Henderson 2011), sodass der inhibitorische Effekt auf POMC/CART unterbleibt bzw. die Antagonisierung der MC-Rezeptoren abgeschwächt wird (Lam *et al.* 2010). Die 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Agonisten üben ihre Wirkung auf zwei Wegen aus. Zum einen aktivieren die Agonisten die POMC-Neuronen (Lam *et al.* 2010), welche über die entsprechenden 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren verfügen<sup>4</sup>, zum anderen erhöhen sie die Anzahl der POMC-Neuronen im *Ncl. arcuatus* (Xu *et al.* 2011; Sohn und Williams 2012). Inzwischen gewinnen zusätzlich zu den beiden 5-HT<sub>1B/2C</sub>-Rezeptor-Agonisten, 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor-Antagonisten an Aufmerksamkeit. Die Rezeptoren befinden sich auf GABAergen Neuronen, die demnach inhibitorische Signale an die POMC/CART-Population weiterleiten. Antagonisten sind in diesem Fall in der Lage, die Konzentration des Transmitters zu senken und somit auf indirekter Weise die  $\alpha$ -MSH Konzentration zu steigern (Sargent und Henderson 2011; Lam *et al.* 2010) und die Essenzufuhr zu senken. Abbildung 2.4 fasst die entsprechenden Wirkorte und Rezeptoren mit ihrem Einfluss auf die Nahrungszufuhr zusammen.

Neben dem *Ncl. arcuatus* und dem *Ncl. paraventricularis* nimmt der laterale Hypothalamus eine wichtige Funktion bei der Nahrungsaufnahme ein (Meister 2007). In diesem Teil des Hypothalamus sind die Neuronen von Bedeutung, die das Orexin bzw. Hypocretin und das *melanin concentrating hormone* (MCH) exprimieren; Orexin-Spiegel sind im Fastenzustand erhöht. Das Hormon wirkt, wie der Name ausdrückt, appetitanregend und wird mit einer vermehrten Aufnahme von schmackhaften Lebensmitteln in Verbindung gebracht<sup>5</sup> (Barson *et al.* 2011). Eine Aktivierung der Orexin Neuronen erfolgt durch NPY (Berridge *et al.* 2010). Im lateralen Hypothalamus ist zudem das Gleichgewicht zwischen dem excitatorischen Transmitter Glutamat und dem bereits angesprochenen inhibitorischen Transmitter GABA ausschlaggebend. Eine Aktivierung der NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren durch Glutamat führt zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme, während GABA über Bin-

<sup>4</sup>Die 5-HT<sub>2C</sub> Rezeptoren werden auf bis zu 80 % der POMC-Neuronen vorgefunden (Bello und Liang 2011).

<sup>5</sup>Neuronen, die Orexin produzieren, sind von Serotonin speichernden Nervenenden umgeben. Eine Serotonin-Applikation führt zu einer Hyperpolarisation (Lam *et al.* 2010) und damit zu einer Inhibition der Signalweiterleitung.

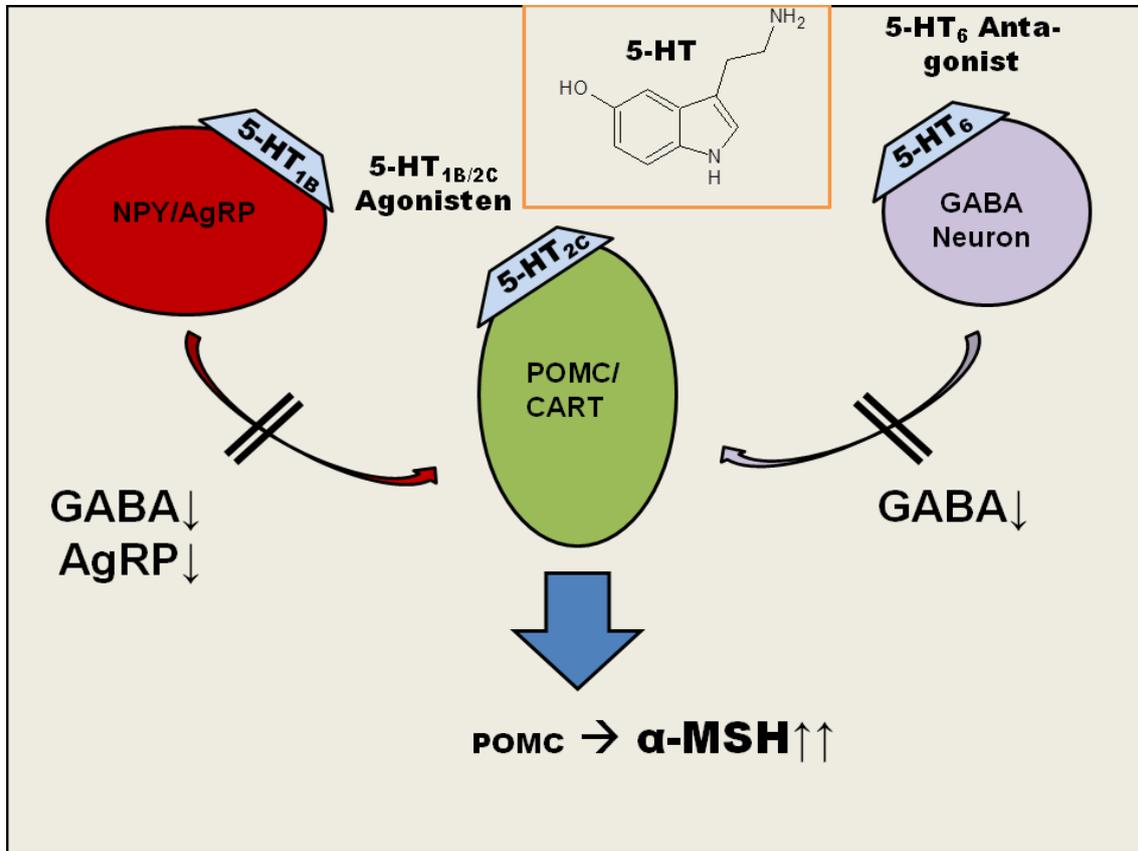


Abbildung 2.4: **Der Einfluss von Serotonin-Agonisten und -Antagonisten**

Serotonin-Agonisten und -Antagonisten nehmen in vielfältiger Weise Einfluss auf die Essenszufuhr. 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Agonisten wirken direkt an POMC/CART-Neuronen und stimulieren die α-MSH Bildung (Sohn und Williams 2012), während 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Agonisten an den NPY/AgRP-Neuronen zum einen zu einer verminderten GABA Konzentration (Xu *et al.* 2011) führen und damit zu einer verringerten inhibitorischen Aktivität, zum anderen die Expressionsrate (Lam *et al.* 2010) des inversen Agonisten, AgRP, absenken. Ein ähnliches Resultat erfolgt durch Antagonisierung des 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptors. Der Rezeptor befindet sich auf Interneuronen, die durch den Transmitter GABA Nachbarzellen hyperpolarisieren. Dieser inhibitorische Effekt unterbleibt (Sargent und Henderson 2011) und indirekt findet, wie zuvor, eine Begünstigung des Melanocortin-Systems statt. (Eigene Darstellung)

dung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren<sup>6</sup> ein Sättigungsgefühl vermittelt (Stanley *et al.* 2011). Zwischen dem lateralen Hypothalamus und anderen Hirnregionen verlaufen zahlreiche Fasern, deren Signalweiterleitung unter anderem für die Ausbildung von Hunger und Sättigung<sup>7</sup> verantwortlich ist. Besonders wichtig sind die reziproken Projektionen zum *Ncl. accumbens* (Kelley, Baldo *et al.* 2005) und zur *Area tegmentalis ventralis* mit den angesprochenen Neuropeptiden Orexin und MCH (Suzuki *et al.* 2012; Stanley *et al.* 2011; Barson *et al.* 2011). Abbildung 2.5 gibt eine Übersicht der wichtigsten Efferenzen des Hypothalamus in andere Hirnregionen wieder.

### 2.3.1.2 Interaktion zwischen Hypothalamus, Hirnstamm und mesolimbischem System

Wie bereits erwähnt, sind auch andere Hirnregionen an der Vermittlung eines Hunger- bzw. Sättigungsgefühls beteiligt. Im Hirnstamm befindet sich der dorsale Vagus-Komplex (DVC). Dieser nimmt afferente Signale des Darmes an und leitet die Informationen weiter. Der DVC besteht aus dem *Ncl. tractus solitarii* und der *Area postrema*. Die *Area postrema* liegt in unmittelbarer Nähe, oberhalb des *Ncl. tractus solitarii* und hat als eines der zirkumventrikulären Organe keine Blut-Hirn-Schranke. Somit ist der *Ncl. tractus solitarii*, ähnlich dem *Ncl. arcuatus* im Hypothalamus, der direkt neben einem weiteren zirkumventrikulären Organ, der *Eminentia mediana* liegt, in der besonderen Lage, humorale und neuronale Signale aus der Peripherie entgegenzunehmen (Yu und M.-S. Kim 2012). Auf diese Weise findet ein direkter Austausch mit zirkulierenden Hormonen aus dem Gastrointestinaltrakt statt (Ahima und Antwi 2008).

Im Zusammenhang mit der Entstehung von Hunger und Sättigung werden weitere Hirnregionen untersucht. Bei ihnen fällt eine gesteigerte Aktivität während des Verzehrs von appetitanregenden, wohlschmeckenden Lebensmitteln auf. Sie werden als mesolimbisches dopaminerges System bezeichnet. Dieser Teil des Gehirns wird auch mit dem Konsum von Drogen mit Abhängigkeitspotenzial in Verbindung gebracht (Shan und Yeo 2011; Barson *et al.* 2011; Avena und Rada 2012). Seinen Ursprung nimmt die mesolimbische Belohnungsbahn in der *Area tegmentalis ventralis* im Zwischenhirn. Von diesem Gebiet aus verlaufen zahlreiche (reziproke) Projektionen in weitere Gebiete, die wiederum maßgeblich bei der Nahrungsaufnahme mitwirken; namentlich sind dies beispielsweise der *Ncl. accumbens*, der präfrontale Kortex oder die Amygdala (Shan und Yeo 2011). Abbildung 2.6 stellt die Projektionen seitens des Hirnstamms und mesolimbischen Systems dar. Hauptaussage von Forschungsarbeiten mit diesem Schwerpunkt ist, dass Lebensmittel nicht allein zur Deckung

<sup>6</sup>GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten zeigen keinen Einfluss auf die Nahrungszufuhr (Stanley *et al.* 2011).

<sup>7</sup>Orexin-enthaltende Projektionen des lateralen Hypothalamus in Kerngebiete wie dem *Ncl. accumbens* oder dem ventralen Pallidum üben ebenfalls Einfluss auf das *Mögen* und vermutlich auch auf das *Wollen* aus. Diese Eigenschaften werden näher im Absatz zum Opioid-System erläutert (Berridge *et al.* 2010).

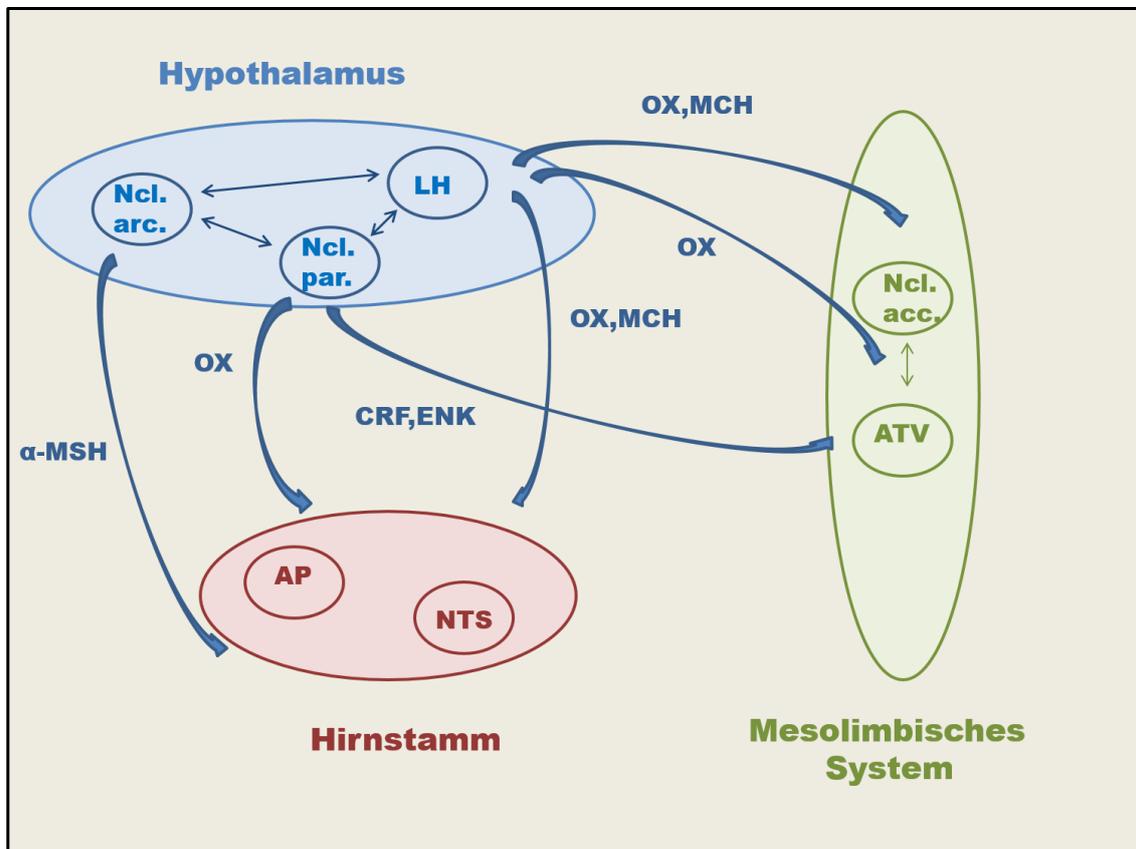


Abbildung 2.5: **Efferenzen vom Hypothalamus zum Hirnstamm und mesolimbischen System**

Der Hypothalamus ist von zentraler Bedeutung für die Regulation des Appetits und der Energiehomöostase (Yu und M.-S. Kim 2012). An der Entwicklung von Hunger und Sättigung sind allerdings weitere Hirnareale beteiligt. Diese Abbildung zeigt die efferenten Projektionen des Hypothalamus, die den Hirnstamm und den mesolimbischen Bereich des Gehirns adressieren. Über diverse Transmitter werden sowohl appetitanregende als auch sättigende Signale weitergeleitet. Während  $\alpha$ -MSH und CRF zu den anorexigenen Peptiden zählen, sorgen sowohl Enkephalin (ENK) als auch Orexin (OX) und MCH, insbesondere aus dem lateralen Hypothalamus (LH), für eine appetitsteigernde Signalweiterleitung. Hauptadressaten der Efferenzen sind der *Ncl. tractus solitarii* (NTS) im Hirnstamm und der *Ncl. accumbens* (Ncl. acc.) sowie die *Area tegmentalis ventralis* (ATV) des mesolimbischen Systems (Berridge *et al.* 2010). (Eigene Darstellung)

eines Energiedefizits aufgenommen werden, sondern ebenfalls getrieben durch *Lust und Verlangen*. Somit wird ein Teil der Essenzufuhr von Emotionen bestimmt (Barson *et al.* 2011). Der mesolimbische Bereich stellt ebenfalls einen pharmakologischen Angriffspunkt für Arzneimittel in der Adipositas-Therapie dar. Der zentrale Neurotransmitter der Belohnungsbahn ist Dopamin. Dopaminspiegel werden sowohl durch den Konsum von Rauschmitteln oder Zigaretten als auch durch den Konsum bestimmter Lebensmittel angehoben (Mark *et al.* 2011; Barson *et al.* 2011; B. T. Chen *et al.* 2010). Baker *et al.* (2013) beschrieben, dass die wiederholte Nikotingabe und die damit einhergehende Aktivierung der nicotinergen Acetylcholin-Rezeptoren in der *Area tegmentalis ventralis* oder der Interneurone im *Ncl. accumbens* (Avena und Rada 2012) zu einer vermehrten Dopaminfreisetzung bei Ratten führt. Diese Beobachtung ist nicht auf das Ratten-Modell begrenzt; auch bei Rauchern laufen diese Prozesse ab (Avena und Rada 2012). Das vermehrte Angebot des Transmitters führt zu einer Sensibilisierung des Systems, welches für die Umsetzung von *Motivation in Aktion* (B. T. Chen *et al.* 2010) verantwortlich ist und kann in einem langanhaltenden Verlangen resultieren, Nikotin erneut zu sich zu nehmen (Baker *et al.* 2013). Auf diese Weise wirken erhöhte Dopamin-Spiegel bei der Entstehung von Suchtverhalten mit und führen im *Ncl. accumbens* zu einem gesteigerten Appetit (Hoebel *et al.* 2007).<sup>8</sup>

Die Interaktionen des Botenstoffes sind äußerst komplex und führen je nach Hirnregion zu verschiedenen Resultaten. Der Review von Wang *et al.* (2002) differenziert zwischen der Einflussnahme im Hypothalamus und im mesolimbischen Bereich. Im Hypothalamus stellt Dopamin einen starken Inhibitor des orexigenen NPY dar und ist in der Lage, die Expression von POMC-Neuronen zu stimulieren. Auf diese Weise kann der Neurotransmitter in dieser Hirnregion anorexigene Eigenschaften haben, während er im *Ncl. accumbens*, wie erwähnt, ein starkes Verlangen nach Lebensmitteln auslösen kann. Die Wirkvermittlung erfolgt über spezifische Rezeptoren mit fünf Subtypen, die zwei Klassen zugeordnet werden. Die Bindung an die D1-Rezeptorgruppe (D1/D5) löst Sättigungssignale aus und beendet eine Mahlzeit, die D2-Rezeptorgruppe (D2/D3/D4) beeinflusst die Häufigkeiten der Mahlzeiten. Dopamin-Agonisten können durch unselektive Bindung dementsprechend sowohl mit der Dauer als auch der Anzahl von Mahlzeiten interagieren. Die Agonisten sind darüber hinaus in der Lage, Übergewicht und eine Insulinresistenz zu reduzieren. Dies geschieht nicht durch Beeinflussung von Essensgewohnheiten, sondern durch Verstärkung des Proteinumsatzes und der Lipogenese.

Das Dopamin-Acetylcholin Verhältnis im mesolimbischen Teil des Gehirns ist von besonderer Bedeutung für das Essverhalten, den Drogenkonsum oder auch während des Dro-

---

<sup>8</sup>Dass Raucher in der Regel durch ihren Zigarettenkonsum kein Körpergewicht zunehmen liegt vermutlich an den Wirkungen des Nikotins. Durch den Wirkstoff wird die sympathomimetische Aktivität und die Thermogenese verstärkt. Die Erhöhung der Wirkspiegel von Serotonin und Dopamin führt zu Eingriffen im *Ncl. arcuatus*, die zugunsten des Sättigungsgefühles ausfallen (Chatkin R. und Chatkin J.M. 2007).

genentzugs. Cholinerge Neuronen in Gebieten wie dem Striatum (Mark *et al.* 2011) und dopaminerge Neuronen in der *Substantia nigra* sind ein Beispiel für das empfindliche Verhältnis zwischen der Acetylcholin- und Dopamin-Konzentration. Dem Krankheitsbild des Morbus Parkinson liegt eine Degeneration dopaminerger Neuronen der *Substantia nigra* zugrunde. Die Projektionsbahnen der *Substantia nigra* hinein ins Striatum wirken dabei teilweise inhibitorisch und excitatorisch auf GABAerge Neuronen, je nachdem, welche Dopamin-Rezeptoren aktiviert werden. Durch den Mangel an Dopamin in der *Substantia nigra* verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten einer vermehrten Sekretion von GABA und Acetylcholin. Die inhibitorische Signalweiterleitung an den Thalamus verstärkt sich und die sich anschließenden glutamatergen Fasern werden in ihrer Aktivität abgeschwächt, was letztendlich für die typische Motorik der Parkinson-Patienten verantwortlich ist (Mutschler 2008, S. 320 f.). Hoebel *et al.* (2007) gehen davon aus, dass dieses Gleichgewicht nicht nur eine wesentliche Rolle in der Symptomatik dieses Krankheitsbildes spielt, sondern auch im Hinblick auf die Nahrungszufuhr oder den Drogenkonsum ausschlaggebend ist. Während Dopamin-Spiegel durch den Konsum wohlschmeckender Lebensmittel oder durch Nikotinaufnahme im *Ncl. accumbens* steigen (Stanley *et al.* 2011), fallen die Acetylcholin-Spiegel ab. Mit zunehmender Dauer einer Mahlzeit sinken Dopamin-Spiegel ab, während Acetylcholin vermehrt sezerniert wird, sodass ein Sättigungsgefühl entsteht (Hoebel *et al.* 2007; Avena und Rada 2012; Kelley, Baldo *et al.* 2005). Der cholinerge Input erfolgt dabei einmal indirekt durch Stimulierung der dopaminergen Neuronen in der *Area tegmentalis ventralis*, die den *Ncl. accumbens* innervieren und direkt über die cholinergen Interneuronen (Avena und Rada 2012; Kelley, Baldo *et al.* 2005; Britt und Bonci 2013).

### 2.3.1.3 Das Opioidsystem

Eine in der Medizin wegen ihrer analgetischen Wirkung immer stärker eingesetzte Substanzklasse (Schubert *et al.* 2013) spielt auch im Prozess der Nahrungszufuhr eine wichtige Rolle. Endogene Opioide, wie Enkephalin oder Dynorphin, vermitteln ihre Wirkung durch Interaktion mit diversen Rezeptoren, die weit verbreitet, sowohl im Zentralnervensystem (ZNS) als auch in der Peripherie, vorkommen. Die systemische Verabreichung exogener Opiate führt zu ähnlichen Ergebnissen wie die physiologische Stimulierung der Rezeptoren (Kelley, Bakshi *et al.* 2002). Dabei übt von den drei bekannten Opioidrezeptoren,  $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$ , insbesondere die Stimulierung des  $\mu$ -Opioidrezeptors größeren Einfluss auf die Essenszufuhr aus (Kelley, Baldo *et al.* 2005; Peciña und K. S. Smith 2010; Taha 2010; Kelley, Bakshi *et al.* 2002). In Studien mit Opioid-Agonisten wie D-Ala<sup>2</sup>,Nme-Phe<sup>4</sup>,Glyol<sup>5</sup>-enkephalin (DAMGO) und -Antagonisten wie Naloxon und Naltrexon werden die Zusammenhänge zwischen dem Opioidsystem und der Entstehung oder Verstärkung von Hungergefühlen untersucht. Im Mittelpunkt der Gehirnforschung stehen die bereits angesprochenen Regionen, die den hedonistischen Aspekt der Essenszufuhr abdecken, also der *Ncl. accumbens*

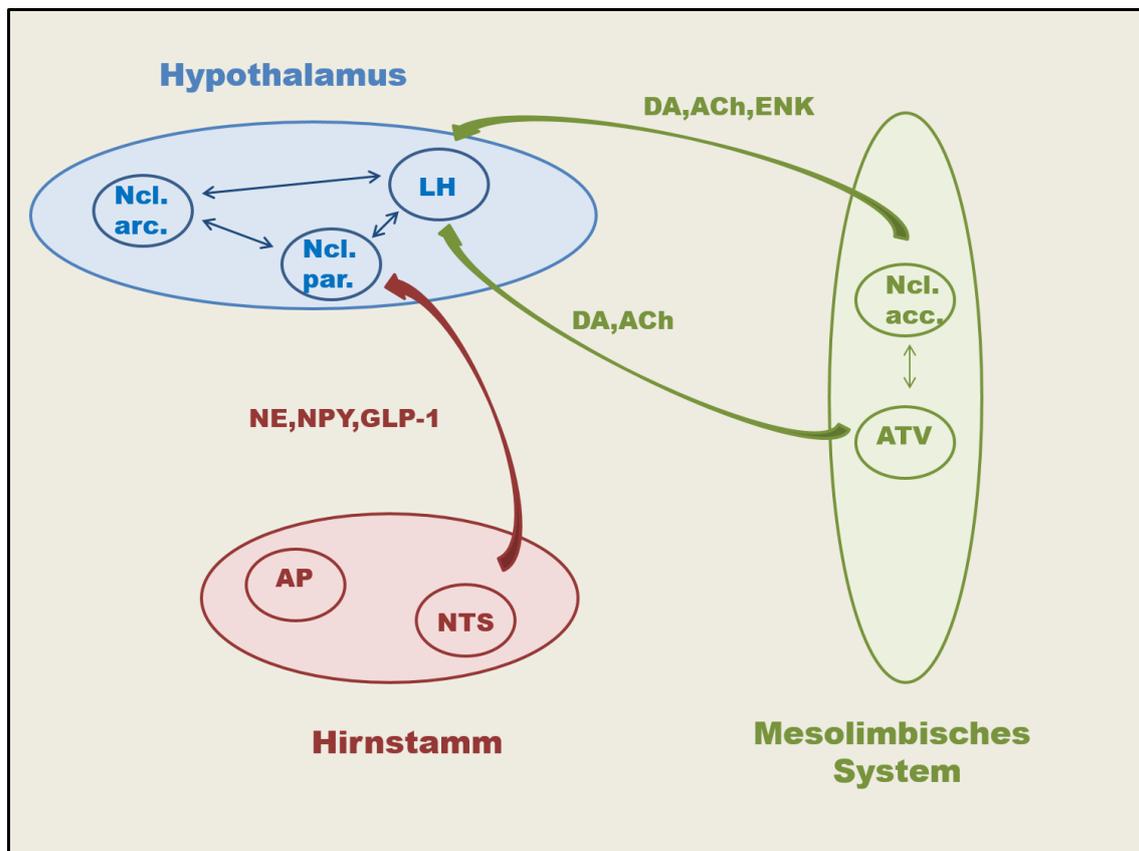


Abbildung 2.6: Die reziproke Kommunikation zwischen Hypothalamus, Hirnstamm und dem mesolimbischen System

Der *Ncl. tractus solitarii* (NTS) liegt in unmittelbarer Nähe zum zirkumventrikulären Organ, der *Area postrema* (AP). Aufgrund der fehlenden Blut-Hirn-Schranke findet dort die Vernetzung zwischen Blut, Endokriniem und Nervensystem statt (Trepel 2004, S. 250). Das Kerngebiet steht im direkten Austausch mit der Peripherie, kann entsprechende Signale umsetzen und diese durch die Transmitter Norepinephrin (NE), NPY und *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) an den Hypothalamus, genauer an den *Ncl. paraventricularis*, weiterleiten (Blevins und Baskin 2010). Die efferenten Fasern der *Area tegmentalis ventralis* (ATV) zum *Ncl. accumbens* (Ncl. acc.), einem Teil des limbischen Systems, werden als mesolimbisches dopaminerges System bezeichnet (Shan und Yeo 2011). Dieses System gehört der Belohnungsbahn an. Efferenzen der *Area tegmentalis ventralis* (ATV) werden ebenfalls zum lateralen Hypothalamus (LH) gesendet; auch diese Fasern enthalten Dopamin (DA). Projektionen des *Ncl. accumbens* hin zum LH enthalten Dopamin, Acetylcholin (ACh) und Enkephalin (ENK). (Eigene Darstellung)

mit dem umgebenden Striatum, aber auch Bereiche des Hypothalamus und des Mittelhirns (Peciña und K. S. Smith 2010; Olszewski *et al.* 2011; Kelley, Bakshi *et al.* 2002). Opioid-Agonisten steigern die Wertigkeit von Lebensmitteln, sodass diese als schmackhafter empfunden und lieber aufgenommen werden (Kelley, Bakshi *et al.* 2002; K. S. Smith *et al.* 2009; Olszewski *et al.* 2011; Bodnar 2012). Dies kann sich darin äußern, dass auch in einem Zustand, in dem bereits eine Sättigung vorliegt, weiter gegessen wird (Peciña und K. S. Smith 2010). Zahlreiche Versuche mit Ratten zeigen, dass eine Opioidinfusion nicht zu einer gesteigerten Aufnahme von Nahrungsmitteln führt, die nicht als schmackhaft empfunden werden. Die Ratten trinken deshalb nicht vermehrt Wasser, wohl aber gesüßtes Wasser (Olszewski *et al.* 2011; Kelley, Bakshi *et al.* 2002). Olszewski *et al.* (2011) beschrieben den Einfluss der Opioide auf die Wahrnehmung der Nahrungsmittel als „*good food made better*“; Lebensmittel, die ohnehin gerne verzehrt werden, werden durch Stimulierung der Rezeptoren nochmals aufgewertet, sodass bei Ratten eine erhöhte Fettaufnahme von bis zu 400 % beobachtet wurde (Kelley, Bakshi *et al.* 2002). Generell scheint die Aktivierung des  $\mu$ -Opioidrezeptors den größten Einfluss auf die Fetteinnahme zu haben, wobei auch die Kohlenhydratzufuhr gesteigert wird (Taha 2010). Je nachdem, in welchen physiologischen Zustand die Ratten versetzt werden, können auch Dinge schmackhafter werden, gegen die zuvor eine Aversion bestand (Peciña und K. S. Smith 2010). Nach einer (erzwungenen) Diurese kann beispielsweise auch der Appetit auf eine Salzlösung gesteigert sein (Peciña und K. S. Smith 2010; Berridge *et al.* 2010; K. S. Smith *et al.* 2009).

Opioide wirken sich demnach auf das *Mögen (liking)* von Lebensmitteln aus, wobei nicht der Geschmack an sich verändert wird, sondern vielmehr die Empfindungen, die der Geschmack vermittelt (Kelley, Baldo *et al.* 2005). Dem *Mögen (liking)* wird das *Wollen (wanting)* gegenübergestellt. Diese beiden Eigenschaften können im Gehirn unabhängig voneinander stimuliert werden (Berridge *et al.* 2010) und gehen oftmals auf die Beteiligung unterschiedlicher Neurotransmitter zurück (Peciña und K. S. Smith 2010). Das mesolimbische dopaminerge System ist in der Lage, das *Wollen* auch in Fällen zu verstärken, in denen ein *Mögen* gar nicht vorliegt. Durch Einnahme von Psychostimulantien kann ein Verlangen bzw. *Wollen* nach einer psychostimulierenden Droge eintreten, ohne dass diese gemocht wird (Kelley, Bakshi *et al.* 2002; K. S. Smith *et al.* 2009; Kelley, Baldo *et al.* 2005). Ähnlich wie das mesolimbische dopaminerge System beeinflusst auch die GABAerge neuronale Projektion im ventralen Pallidum das *Wollen*, ohne Auswirkungen auf das *Mögen* (K. S. Smith *et al.* 2009; Peciña und K. S. Smith 2010).

Das ventrale Pallidum wirkt sich allerdings nicht nur auf die motivationsgetriebene Einnahme von Lebensmitteln aus, sondern auch auf das hedonistische *Mögen*. Die Stimulierung der  $\mu$ -Opioidrezeptoren an den entsprechenden Stellen dieses Hirnareales durch DAMGO führt zu einer Steigerung des *Mögens*, wobei an anderen Stellen durch Opioid-Agonisten auch gegenteilige Reaktionen provoziert werden können (K. S. Smith *et al.* 2009). Das ven-

trale Pallidum steht im reziproken Informationsaustausch mit dem *Ncl. accumbens*, dessen  $\mu$ -Opioidrezeptoren sich vor allem in der Schalenregion befinden (K. S. Smith *et al.* 2009; Kelley, Baldo *et al.* 2005). Eine Aktivierung des einen Kerngebietes führt gleichermaßen zur Stimulierung des jeweils anderen Kerngebietes, sodass eine verstärkte Wahrnehmung des *Mögens* entsteht, die sich positiv auf den Genuss von Lebensmitteln auswirkt (Peciña und K. S. Smith 2010; Berridge *et al.* 2010). Werden die Opioid-Rezeptoren in dem einen Hirnareal blockiert, hat dies auch Auswirkungen auf den jeweils anderen Bereich. Eine Intensivierung des *Mögens* bleibt aus, was darauf hinweist, dass beide Kerngebiete stimuliert werden müssen, damit die entsprechende Wirkverstärkung eintreten kann (K. S. Smith *et al.* 2009). Das Opioid-System ist in der besonderen Lage, Einfluss sowohl auf das *Mögen* als auch auf das *Wollen* zu nehmen. Dabei werden die gleichen Kerngebiete aktiviert wie zuvor, allerdings andere Hotspots (Berridge *et al.* 2010). Zudem nimmt der *Ncl. accumbens* in diesem Fall eine Sonderstellung ein. Die Blockierung des *Ncl. accumbens* durch Naloxon führt, wie beschrieben, bei gleichzeitiger Gabe von DAMGO im ventralen Pallidum auch zur Blockierung des anderen Kernes. Somit kann kein Einfluss auf das *Wollen* ausgeübt werden. Anders verhält es sich bei Blockade des ventralen Pallidums und Stimulierung des *Ncl. accumbens*. Trotz der einseitigen Antagonisierung des Pallidums kann der *Ncl. accumbens* aktiviert und somit das *Wollen* verstärkt werden. Demnach liegt hier eine asymmetrische Kontrolle vor, dominiert durch den *Ncl. accumbens*. Ein weiterer Unterschied in Bezug auf die Verstärkung des *Wollens* liegt in der Anzahl der Rezeptoren. Eine Aktivierung im *Ncl. accumbens* kann fast in der gesamten Schalenregion und sogar in Teilen des Kerngebietes stattfinden. Außerdem kann ein „*wanting without liking*“ (Peciña und K. S. Smith 2010; Berridge *et al.* 2010; K. S. Smith *et al.* 2009) stimuliert werden, ähnlich zu der dopaminergen und GABAergen Projektion.

Als Beispiel für eine endogene Opioid-Stimulierung dienen Enkephaline. Ihre Konzentration kann durch Sekretion aus den Neuronen direkt innerhalb des *Ncl. accumbens* oder aber durch Afferenzen, vorzugsweise aus dem ventralen Pallidum erhöht werden (Berridge *et al.* 2010). Eine Erhöhung der Enkephalin-Spiegel im Mesolimbikus führt zu einer gesteigerten Einnahme von fettigen Lebensmitteln, zudem kann ENK die Dopaminausschüttung steigern und somit auf indirekte Weise die Initiierung einer Mahlzeit begünstigen (Barson *et al.* 2011).

Opioid-Wirkungen in Bezug auf die Essenzufuhr finden zudem im *Ncl. paraventricularis* oder der Amygdala statt (Berridge *et al.* 2010). Die Beziehung der Opioiden zu den Hormonen, Oxytocin und  $\alpha$ -MSH, die für die Ausbildung eines Sättigungsgefühls wichtig sind, verdeutlichen Studien mit dem Opioid-Agonisten Morphin und dem -Antagonisten Naltrexon. Durch den Agonisten Morphin fallen die  $\alpha$ -MSH Spiegel im *Ncl. arcuatus* ab und es kommt ferner zu einer Downregulation von MC4-Rezeptoren, während der Antagonist eine  $\alpha$ -MSH begünstigende Funktion einnimmt und das Sättigungsgefühl verstärkt.

Opioid-Peptide stimulieren jedoch nicht in jedem Hirnareal die gleichen Reaktionen (Olszewski *et al.* 2011).

Das Einflussvermögen der Opiode zeigt ebenfalls, wie komplex die Steuerung von Hunger und Sättigung abläuft und wie schwierig es aus diesem Grund ist, pharmakologisch so gezielt in diesen Ablauf einzugreifen, dass die Einnahme eines Medikamentes nicht zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führt.

#### 2.3.1.4 Das Endocannabinoidsystem

Als letzten Angriffspunkt im Gehirn mit Relevanz für die pharmakologische Wirkung der Arzneimittel, die im weiteren Verlauf der Arbeit genannt werden, wird das Endocannabinoidsystem (ECS) beschrieben. Das Endocannabinoidsystem besteht aus den Endocannabinoiden, ihren Rezeptoren und den Enzymen, die für ihre Synthese und ihren Abbau verantwortlich sind (André und Gonthier 2010; Bermudez-Silva, Cardinal *et al.* 2012; Quarta *et al.* 2011). Endocannabinoide werden im Gegensatz zu vielen anderen Botenstoffen nicht in Vesikeln gespeichert, um bei Bedarf sezerniert zu werden, sondern werden erst auf einen Reiz hin synthetisiert<sup>9</sup>, um dann unmittelbar freigegeben und auch wieder hydrolysiert zu werden (Heyman *et al.* 2012; Kunos und Tam 2011). Mittlerweile sind einige Endocannabinoide bekannt, wobei zwei von ihnen besonders intensiv untersucht wurden: N-Arachidonylethanolamid (AEA) oder auch Anandamid genannt und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (Gamage und Lichtman 2012; Heyman *et al.* 2012; Quarta *et al.* 2011). Wie von ihrer Bezeichnung abgeleitet werden kann, liegt den Endocannabinoiden eine Lipidstruktur zugrunde, die aus einer Veresterung, Veretherung oder Amidierung von langkettigen, ungesättigten Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acid*, PUFA) entsteht (André und Gonthier 2010). In der Zellmembran befinden sich die Phospholipid-Precursoren, die die Arachidonsäure als PUFA-Komponente enthalten (Heyman *et al.* 2012; Kunos und Tam 2011). Die Biosynthese von AEA erfolgt mittels Hydrolyse von N-Arachidonoylphosphatidylethanolamin durch eine Phospholipase D und 2-AG entsteht beispielsweise aus dem Inositolphospholipid mit der Phospholipase C über die Zwischenstufe Diacylglycerin (DAG) und weiterer Reaktion mit DAG Lipasen. Unmittelbar nach Sezernierung der Lipide erfolgt ihr Abbau. Dafür findet zunächst die Wiederaufnahme der Lipide in die Zellen statt, die daraufhin enzymatisch gespalten werden (André und Gonthier 2010). Im Fall des Anandamids katalysiert die Fettsäureamid Hydrolase den Abbau, während 2-Arachidinoylethanolamid durch die Monoacylglycerol Lipase metabolisiert wird (Bermudez-Silva, Cardinal *et al.* 2012).

Ihre Wirkung vermitteln die Lipid-Derivate über die Aktivierung der Endocannabi-

---

<sup>9</sup>Eine Speicherung in Vesikel ist aufgrund ihrer ausgeprägten Lipidstruktur nicht möglich (Bermudez-Silva, Viveros *et al.* 2010).

noidrezeptoren, CB1 und CB2<sup>10</sup>. CB1-Rezeptoren kommen ubiquitär im Körper vor, sowohl im ZNS als auch in peripheren Organen und im Gewebe. CB2-Rezeptoren sind besonders auf Immunzellen vorzufinden<sup>11</sup> (Bermudez-Silva, Cardinal *et al.* 2012; Gamage und Lichtman 2012; André und Gonthier 2010). Im Zusammenhang mit der Steuerung von Hunger und Sättigung sind die CB1-Rezeptoren im Hypothalamus, *Ncl. accumbens*, im Gastrointestinaltrakt, der Leber und den Adipozyten entscheidend (Gamage und Lichtman 2012). Die Aktivierung des Endocannabinoidrezeptors in der Leber und im weißen Fettgewebe führt zur Stimulierung der Lipogenese in den jeweiligen Zellen (Jung und M.-S. Kim 2013; Kunos und Tam 2011). In den Adipozyten wird die Glucoseaufnahme verstärkt und die Differenzierung angeregt (André und Gonthier 2010). Durch den Einsatz des inversen Agonisten Rimonabant können diese Faktoren, die die Entstehung des metabolischen Syndroms begünstigen, positiv beeinflusst werden. Cholesteroll- und Triglyceridspiegel werden durch ihn gesenkt und es stellt sich eine verbesserte Insulin-Sensitivität ein (Quarta *et al.* 2011; Bermudez-Silva, Viveros *et al.* 2010). Die Lipolyse wird vermutlich über eine Aktivierung sympathisch adrenerger Neuronen erreicht und nicht durch direkte Interaktion (C. Li *et al.* 2011). Umgekehrt gibt es eine positive Korrelation zwischen der Konzentration an frei zirkulierendem 2-AG und der Menge an viszeralem Fett oder auch Indikatoren einer Insulinresistenz (Kunos und Tam 2011; Jung und M.-S. Kim 2013) sowie eine Beziehung zwischen AEA und einem erhöhten BMI (Jung und M.-S. Kim 2013). Aufgrund dieser Beobachtungen gibt es die Annahme, dass Patienten, die an Adipositas leiden, ein hyperaktives Endocannabinoidsystem haben und dass durch Normalisierung der Endocannabinoidaktivität das Körpergewicht und Komorbiditätsrisiko reduziert werden können (André und Gonthier 2010; Bermudez-Silva, Cardinal *et al.* 2012; Quarta *et al.* 2011).

Die Hirnregionen, in denen die Endocannabinoide auf die Nahrungszufuhr einwirken, sind die bereits angesprochenen Areale, zum einen der Hypothalamus als wichtiges Zentrum der homöostatischen Energieregulierung und zum anderen das mesolimbische System. Auch wenn die Rezeptordichte im Hypothalamus im Vergleich zu anderen Hirnregionen eher gering ist, wirkt sich die Stimulierung der CB1-Rezeptoren deutlich appetitsteigernd aus (Bermudez-Silva, Cardinal *et al.* 2012; Heyman *et al.* 2012). Die Rezeptoren sind mit bestimmten Neuropeptiden colokalisiert, die auf die Hungerentstehung Einfluss nehmen. Zu ihnen zählen CRF oder auch MCH (Bermudez-Silva, Viveros *et al.* 2010). Die Interaktion der Endocannabinoide mit diesen Neuropeptiden bzw. dem Hypothalamus äußert sich darin, dass Sättigungssignale unterdrückt und orexigene Faktoren begünstigt werden

<sup>10</sup>Ein weiterer Rezeptor, der von Cannabinoiden stimuliert werden kann, ist GPR55. Die genaue Beziehung zum ECS und seine Bedeutung in der Nahrungszufuhr ist bislang nicht bekannt (C. Li *et al.* 2011).

<sup>11</sup>Der CB2-Rezeptor wurde mittlerweile bei Untersuchungen von Rattengehirnen auch in einigen Hirnregionen identifiziert und könnte somit für zukünftige Studien stärker an Bedeutung gewinnen (Bermudez-Silva, Viveros *et al.* 2010).

(Gamage und Lichtman 2012).

Wie zuvor beschrieben, nimmt das Opioidsystem über Aktivierung der  $\mu$ -Opioidrezeptoren Einfluss auf das *Mögen* und das *Wollen*. Vor allem das ventrale Pallidum und der *Ncl. accumbens* sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung. Zwischen dem Opioid- und dem Endocannabinoid-System werden synergistische Effekte in Bezug auf die Nahrungseinnahme vermutet. Der Synergismus äußert sich darin, dass die Wertigkeiten von wohlschmeckenden Lebensmitteln, wie Süßem und Fettreichem, weiter gesteigert und diese deshalb lieber verzehrt werden (Gamage und Lichtman 2012). Derartige Verhaltensweisen werden nach Applikation von 2-AG beobachtet. Auch in diesem Fall scheint die Aktivierung von Rezeptoren im *Ncl. accumbens* ausschlaggebend zu sein. Somit überlappen sich rein anatomisch die Wirkorte der unterschiedlichen Systeme und das Resultat stellt eine Verstärkung des *Mögens* dar. Denkbar ist zudem ein Einfluss auf das motivationsgetriebene *Wollen*. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Erhöhung der Dopaminspiegel im *Ncl. accumbens*, verursacht durch den Anstieg der Endocannabinoid Konzentration (Quarta *et al.* 2011). Detaillierte Zusammenhänge müssen tiefer gehend untersucht werden.

### 2.3.2 Einfluss von Peptiden aus der Peripherie

An der Regulation von Hunger und Sättigung sind nicht ausschließlich Neurotransmitter aus dem Gehirn beteiligt, es werden zudem Informationen aus der Peripherie über weitere Botenstoffe ans Gehirn übertragen. Dort findet in bereits angesprochenen, übergeordneten Schaltstellen die Integration der eintreffenden Hunger- und Sättigungssignale statt (Boguszewski *et al.* 2010). Dieser Abschnitt beschreibt die beteiligten Transmitter aus der Peripherie und ihren Einfluss auf die Hungerentstehung. Dabei werden die Wirkmechanismen, soweit bekannt, erläutert und es folgt eine Einordnung ihrer Relevanz in der Arzneimitteltherapie.

#### 2.3.2.1 Anorexigene Peptide

##### 2.3.2.1.1 Familie der Polypeptide

Zu der Familie der Polypeptide gehören das Pankreatische Polypeptid, das Peptid YY und das bereits erwähnte Neuropeptid Y (Greenwood *et al.* 2011). Alle weisen eine Sequenz von 36 Aminosäuren und eine gemeinsame Tertiärstruktur auf; ihre Wirkung vermitteln sie durch Interaktion mit fünf G-Protein gekoppelten Y-Rezeptoren<sup>12</sup> (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6) (Zhang *et al.* 2011; Lin *et al.* 2009). Trotz dieser Gemeinsamkeiten sind die einzelnen Peptide über den Gastrointestinaltrakt und das Nervensystem verteilt und zeigen unterschiedliche Wirkungen (Schloegl *et al.* 2011).

<sup>12</sup>Es gibt Anhaltspunkte für die Existenz weiterer Y-Rezeptoren, die bisher noch nicht benannt wurden (Zhang *et al.* 2011) bzw. deren physiologische Bedeutung bislang nicht geklärt wurde (J.-B. Li *et al.* 2010).

### Pankreatisches Polypeptid

Während des Verdauungsprozesses wird das Pankreatische Polypeptid (PP) in Proportion zur Energiemenge der Mahlzeit (Pedragosa-Badia *et al.* 2013) aus den Langerhans'schen Inselzellen des Pankreas sezerniert (Suzuki *et al.* 2011). Generell werden nach einer peripheren Applikation anorexigene Wirkungen beobachtet (Bueter *et al.* 2009), die nach zentraler Verabreichung ausbleiben (Boguszewski *et al.* 2010). Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist nicht völlig aufgeklärt. Denkbar ist eine direkte Interaktion mit dem Y4-Rezeptor (Zac-Varghese *et al.* 2010; Greenwood *et al.* 2011) im Hirnstamm und im Hypothalamus, genauer in der *Area postrema* und dem *Ncl. tractus solitarii* des Hirnstamms sowie mit dem *Ncl. arcuatus* und *Ncl. paraventricularis* des Hypothalamus (Lin *et al.* 2009; Suzuki *et al.* 2011). Zu dem Y4-Rezeptor zeigt das Polypeptid im Vergleich zu anderen Y-Rezeptoren die höchste Affinität (Witkamp 2011), weiterhin tritt die appetitsenkende Wirkung bei Y4-Rezeptor *knockout* Mäusen nicht auf (Lin *et al.* 2009). Lin *et al.* (2009) untersuchten den Einfluss des PP nach intraperitonealer Injektion mit Schwerpunkt auf hypothalamische Kerngebiete mittels Bestimmung des Markers für neuronale Aktivität, c-fos. Sie zeigten, dass die Injektion von PP in den *Ncl. arcuatus* zu einer vermehrten Expression von POMC führt und die GABAergen Fasern gehemmt werden, die ihrerseits wiederum die POMC-Neuronen inhibieren. Auf diese Weise wird der Appetit gesenkt<sup>13</sup>. Dass MC4-Rezeptor *knockout* Mäuse keine verminderte Nahrungsaufnahme nach Injektion zeigen, spricht ebenfalls für eine Auswirkung des PP auf das Melanocortinsystem unter Beteiligung der POMC-Neuronen und somit des Spaltproduktes und MC4-Rezeptor Liganden  $\alpha$ -MSH. Ein Einfluss auf NPY/AgRP wurde hingegen nicht beobachtet. Andere Studien beschreiben ebenfalls eine geringere Nahrungsaufnahme unter Y4-Rezeptor-Agonisten (Greenwood *et al.* 2011; Zhang *et al.* 2011), schließen aber einen Einfluss auf den NPY-Spiegel nicht aus (J.-B. Li *et al.* 2010).

Auswirkungen von veränderten PP-Spiegeln zeigen sich beispielsweise bei Patienten, die am Prader-Willi-Syndrom<sup>14</sup> leiden. Bei ihnen findet eine verringerte basale und postprandiale PP-Sekretion (Suzuki *et al.* 2011) statt. Nach einer PP-Applikation verringern sich Appetit und Nahrungsaufnahme (Lin *et al.* 2009). Generell sind die Plasmaspiegel bei Personen, die vergleichsweise viel Nahrung aufnehmen erniedrigt, während sie bei Patienten mit *Anorexia nervosa* erhöht sind (Bueter *et al.* 2009). Derzeitig werden Y4-Rezeptor-Agonisten klinisch erprobt (Suzuki *et al.* 2012).

<sup>13</sup>Wie die vermehrte Expression der POMC-Neuronen erzielt wird, ob durch direkte Interaktion mit der Neuronenpopulation oder durch (in-)direkte Hemmung der GABAergen Fasern wurde bislang nicht festgestellt (Lin *et al.* 2009).

<sup>14</sup>Dem Prader-Willi-Syndrom liegt ein Gendefekt im Gen 15q11-13 zugrunde. Durch Fehlfunktionen, insbesondere im Hypothalamus, leiden Betroffene unter anderem an einem unstillbaren Hungergefühl und Übergewicht von Kindheit an (Goldstone 2006).

## Peptid YY

Das Peptid YY (PYY) wird in den L-Zellen des Darms produziert (Riediger 2012), gespeichert und proportional zur Kalorienaufnahme aus diesen freigesetzt (Pedragosa-Badia *et al.* 2013). Die Sekretion steigt innerhalb von 15 Minuten postprandial an und erreicht nach etwa 90 Minuten das Maximum, wobei die Plasmaspiegel noch bis zu sechs Stunden nach einer Mahlzeit erhöht sind (Silva und Bloom 2012). Das Peptid kommt in zwei Formen vor: PYY<sub>1-36</sub> und PYY<sub>3-36</sub>. Letzteres zirkuliert hauptsächlich im Blutkreislauf und entsteht durch Spaltung von PYY<sub>1-36</sub> durch das Enzym Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) (Schloegl *et al.* 2011; Suzuki *et al.* 2011; Greenwood *et al.* 2011). PYY<sub>1-36</sub> bindet relativ unselektiv an allen Y-Rezeptoren, während PYY<sub>3-36</sub> höhere Affinität zu Y2-Rezeptoren zeigt und einen selektiven Agonisten darstellt (Sam *et al.* 2012; Pedragosa-Badia *et al.* 2013). Nach postprandialer Freisetzung wird die Aktivierung des Y2-Rezeptors für die Hauptwirkung des Peptids verantwortlich gemacht. Dieser auto-inhibitorische präsynaptische Rezeptor kommt beispielsweise im *Ncl. arcuatus* an den NPY-Neuronen vor (Sam *et al.* 2012). Ein möglicher Wirkmechanismus sieht so aus, dass PYY<sub>3-36</sub> direkt über die Y2-Rezeptoren im *Ncl. arcuatus* Einfluss auf die NPY- bzw. POMC- und damit  $\alpha$ -MSH-Wirkspiegel ausübt oder aber über die *Area postrema* Zugang zum *Ncl. tractus solitarii* erhält und dadurch indirekt mit den Projektionen zwischen Hirnstamm und Hypothalamus interagiert (Silva und Bloom 2012). Bei übergewichtigen Personen liegt eine verringerte Signalweiterleitung vor. Nach intravenöser Applikation von PYY<sub>3-36</sub> tritt sowohl bei Normalgewichtigen als auch bei Übergewichtigen eine sättigende Wirkung mit Reduktion der Nahrungszufuhr ein. Dementsprechend kann der verminderte Informationsfluss nicht an resistenten Rezeptoren liegen, sondern vielmehr an zu geringen Plasmaspiegeln des Peptids (Bueter *et al.* 2009; Silva und Bloom 2012). Aufgrund dieser Beobachtungen wird an der Entwicklung von PYY<sub>3-36</sub> Analoga geforscht. Ansprüche an diese sind eine Y2-Rezeptorselektivität und eine verbesserte Halbwertszeit als sie das physiologische Peptid aufweist. Außerdem gilt es, die häufig zu beobachtende Nebenwirkung der Übelkeit zu verringern, die bei Probanden teilweise zum Abbruch der Studien geführt hat (Silva und Bloom 2012).

### 2.3.2.1.2 GLP-1

GLP-1-Plasmaspiegel steigen relativ schnell nach Nahrungsaufnahme an und stimulieren glucoseabhängig die Insulinfreisetzung über die entsprechenden GLP-1-Rezeptoren auf den  $\beta$ -Zellen des Pankreas (Moran und Dailey 2011; Cho *et al.* 2012). Somit gehört GLP-1 zu den Inkretinen (Cho *et al.* 2012; Gribble 2012) und ist besonders im Hinblick auf die Diabetes-Therapie interessant. Das Peptid entsteht durch posttranslationale Prozessierung des Preproglucagons (Dailey und Moran 2013), welches in den  $\alpha$ -Zellen des Pankreas oder, wie in diesem Fall, in den L-Zellen gebildet wird (Silva und Bloom 2012) und ebenfalls den Precursor für andere Hormone, wie Oxyntomodulin oder Glucagon, darstellt (Yu und M.-S.

Kim 2012; Cho *et al.* 2012). Aus dem Prohormon, Proglucagon, können durch Convertasen (Boguszewski *et al.* 2010) zwei Formen des GLP-1 entstehen: sowohl das GLP-1<sub>1-37</sub>NH<sub>2</sub> als auch das GLP-1<sub>1-36</sub>NH<sub>2</sub> (Silva und Bloom 2012). Nach weiterer Spaltung entstehen die bioaktiven Formen GLP-1<sub>7-37</sub>NH<sub>2</sub> und GLP-1<sub>7-36</sub>NH<sub>2</sub>, wobei letzteres hauptsächlich im Blutkreislauf zirkuliert (Suzuki *et al.* 2012) und eine Halbwertszeit von etwa zwei Minuten aufweist bevor es durch die DPP-IV gespalten wird (Yu und M.-S. Kim 2012). Stimulus für die Ausschüttung des Peptidhormons ist die Nahrungsaufnahme, nach welcher zwei Peaks in der Sekretion beobachtet werden. Der erste Peak erfolgt, wie auch bei PYY, nach etwa 15 Minuten (Silva und Bloom 2012). Der zweite Peak fällt höher aus und kommt vermutlich durch den direkten Kontakt der Nahrungsbestandteile mit dem Sekretionsort, den L-Zellen des Darmes, zustande (Dailey und Moran 2013; Marathe *et al.* 2013). Nicht alle Nahrungskomponenten zeigen einen äquivalenten Effekt auf die Peptid-Sekretion. Kohlenhydrate und einfach ungesättigte, langkettige Fettsäuren stimulieren die L-Zellen in höherem Maße als kurz- oder mittelkettige Fettsäuren und Proteine (Brunn 1999, S. 16f.). Kontrovers wird die Fragestellung diskutiert, ob Süßes allgemein zu einer Sekretion der Inkretine führt, und damit auch die Aufnahme synthetischer Süßstoffe die Plasmaspiegel erhöht oder, ob die Sekretion durch synthetische Süßstoffe unbeeinflusst bleibt (Gribble 2012).

GLP-1 führt zu diversen Wirkungen, vermittelt durch den G-Protein gekoppelten Rezeptor. Der Rezeptor kommt weit verbreitet in der Peripherie und im Gehirn vor, besonders dicht ist er im Pankreas und auf vagalen Nerven oder auch im Hirnstamm vorzufinden (Dailey und Moran 2013). Zu den Eigenschaften des Peptids gehören Neuroprotektion, Verzögerung der Magenentleerung und die Verringerung der Magensäureproduktion sowie eine Senkung des Appetits (Cho *et al.* 2012; Dailey und Moran 2013). Unklar ist der genaue Wirkmechanismus. Vermutet wird eine direkte Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren in der Peripherie, die dann beispielsweise zu einer verlangsamten Peristaltik oder aber Insulinfreisetzung führt. Außerdem wird eine Beeinflussung zentraler Gebiete beschrieben, gerade in Bezug auf die appetitsenkende Eigenschaft (Dailey und Moran 2013). Sowohl nach peripherer als auch nach zentraler Gabe des Peptids ist eine erhöhte Aktivität im *Ncl. arcuatus* und *Ncl. paraventricularis* sowie in der *Area postrema* und im *Ncl. tractus solitarii* messbar (Bueter *et al.* 2009). Der Einfluss auf zentrale Gebiete könnte über einen indirekten Weg durch vagale Afferenzen hin zum *Ncl. tractus solitarii*<sup>15</sup> des Hirnstamms und nachgeschalteten Projektionen in hypothalamische Gebiete des *Ncl. arcuatus* zustande kommen (Moran und Dailey 2011). Denkbar ist auch die direkte Kommunikation durch Ausnutzung der unterbrochenen Blut-Hirn-Schranke der zirkumventrikulären Organe, *Area postrema* oder *Eminentia mediana*. Zudem ist auch der mesolimbische Bereich durch Projektionen des *Ncl. tractus solitarii* hin zur *Area tegmentalis ventralis* oder

<sup>15</sup>Andere Studien gehen davon aus, dass GLP-1 direkt im *Ncl. tractus solitarii* gebildet wird und durch Projektionen aus diesem Gebiet ebenfalls Wirkungen in anderen Hirnregionen ausüben kann (Lockie 2013).

zum *Ncl. accumbens* involviert. GLP-1-Rezeptor-Agonisten führen zu einer Verminderung der positiven Empfindung schmackhafter Lebensmittel (Lockie 2013) und können auf diese Weise ebenfalls die Nahrungsaufnahme senken.

Aufgrund der glucoseabhängigen Insulinsekretion von GLP-1 und der verlangsamten Entleerung des Magens birgt das Hormon Potenzial für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Ein großer Nachteil des Peptids ist seine geringe Halbwertszeit von zwei Minuten, bevor es von der DPP-IV inaktiviert wird (Suzuki *et al.* 2012; Bueter *et al.* 2009). Durch Entdeckung eines Polypeptids im Speichel der nordamerikanischen Krustenechse *Heloderma suspectum* wurden entscheidende Eigenschaften, wie verbesserte Glucosespiegel, geringerer HbA1c-Wert und Gewichtsverlust durch Bedienung des GLP-1-Rezeptors, nutzbar. Das Polypeptid zeigt ein ähnliches pharmakodynamisches Verhalten wie GLP-1 und weist darüber hinaus eine erhöhte Halbwertszeit von 2,4 Stunden auf (Bond 2006). Das extrahierte Peptid, Exendin-4, stellt ein Inkretin-Mimetikum dar und ist als synthetisches Produkt Exenatid (Byetta) erhältlich. Es ist bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, die mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen nicht zufriedenstellend therapiert werden können<sup>16</sup>, seit 2006 durch die *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen.

Exenatid wird zweimal täglich subkutan appliziert und wirkt sich neben einem verringerten Glucosespiegel und HbA1c-Wert durch die Appetitsenkung ebenfalls positiv auf das Gewicht aus (Silva und Bloom 2012; Suzuki *et al.* 2011). Auch übergewichtige Personen ohne Stoffwechselerkrankung profitieren von einer GLP-1 bzw. Exenatid-Applikation. Bei ihnen wird oftmals ein erniedrigter postprandialer GLP-1 Spiegel im Vergleich zu Normalgewichtigen festgestellt (Neary und Batterham 2009).

Die zweimal tägliche subkutane Applikation trifft in der Regel auf eine verminderte Compliance. Dies liegt zum einen an der Art der Applikation; Patienten ziehen eine orale oder nasale Verabreichung der subkutanen Variante vor, zum anderen kommen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen verstärkt vor, was zum Abbruch der Therapie führen kann (Cho *et al.* 2012). Ein weiterer Grund für die Entwicklung von Analoga mit verminderter Applikationshäufigkeit ist die mögliche Reduktion der Antikörper, die sich gegen das Peptid bilden. Derartige Analoga stehen mittlerweile unter den Handelsnamen Victoza und Bydureon zur Verfügung. Bei Victoza mit dem Wirkstoff

---

<sup>16</sup>Neben den GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden auch DPP-IV Inhibitoren eingesetzt, welche durch Hemmung des enzymatischen Abbaus die Inkretin-Wirkspiegel erhöhen (Lockie 2013; Cho *et al.* 2012). Die DPP-IV Inhibitoren sind unter der Arzneimittelgruppe der Gliptine zusammengefasst. Sie beinhaltet beispielsweise das Sitagliptin, erhältlich unter Handelsnamen wie Januvia oder Xelevia. Gliptine führen allerdings nicht zu einer Gewichtsreduktion (Marathe *et al.* 2013), wenngleich auch keine Gewichtszunahme beobachtet wird, wie es bei anderen Antidiabetika der Fall sein kann. Grund für die ausbleibende Gewichtsabnahme könnte der sein, dass durch Hemmung der DPP-IV unter anderem auch die Spaltung von PYY<sub>1-36</sub> zu PYY<sub>3-36</sub> gehemmt wird (Neary und Batterham 2009), der hauptsächlich zirkulierenden Form des angesprochenen anorexigenen Peptids.

Liraglutid ist es durch Substitution einer Aminosäure und Einfügen einer Fettsäure gelungen, die Halbwertszeit soweit zu steigern, dass die einmal tägliche Applikation ausreicht. Über die Seitenkette kann das Peptid an Albumin binden und dabei den Angriffsort der DPP-IV abschirmen (Witkamp 2011; Cho *et al.* 2012). Die *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* Studie bestätigt einen stark reduzierten Antikörpertiter unter Liraglutid-Therapie im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe von Exenatid und betont, dass ein erhöhter Titer zu einer geringeren Senkung des HbA1c-Wertes führt (Buse *et al.* 2011). Bydureon stellt ein Exenatid-Derivat mit verlängerter Halbwertszeit durch den Einsatz sogenannter Mikrosphären, in denen der Wirkstoff eingebettet wird, dar. Diese Mikrosphären bestehen aus einem biologisch abbaubaren Polymer, sodass nach Injektion ein Depot angelegt wird, aus dem der Wirkstoff kontinuierlich freigegeben wird (Cho *et al.* 2012). Auf diese Weise reicht die wöchentliche Applikation aus.

2014 wurde die Zulassung von Liraglutid in den USA um den Einsatz als Antiadiposium erweitert (FDA 2014b), zuvor wurden die GLP-1-Agonisten ausschließlich in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Im März 2015 folgte die Europäische Kommission der Empfehlung der EMA und erweiterte das Indikationsgebiet ebenfalls (Europäische Kommission 2015a; EMA 2015). Weitere Informationen zu GLP-1 Analoga und deren mögliche Risiken folgen in Abschnitt 2.4.1.4.1.

### 2.3.2.1.3 Cholecystokinin

Cholecystokinin (CCK) wurde als erstes Peptidhormon aus dem Gastrointestinaltrakt in Verbindung mit einer Kontrollfunktion bezüglich der Nahrungsaufnahme gebracht (Owyang und Heldsinger 2011; Suzuki *et al.* 2011). In den I-Zellen des Duodenums und Jejunums findet die hauptsächliche Produktion des Hormons und die Sekretion auf Nahrungs-Stimuli hin statt (Moss *et al.* 2012). Insbesondere langkettige Fettsäuren und Proteine stellen starke Stimuli für die Sekretion dar (Moran und Dailey 2011). Etwa 15 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme steigt der Plasmaspiegel an mit einem Maximum nach 25 Minuten (Neary und Batterham 2009). Die Halbwertszeit beträgt nur einige Minuten (Suzuki *et al.* 2011). CCK bindet an zwei bekannte Rezeptoren: CCK1 und CCK2, und beeinflusst auf diese Weise die Gallenblasenkontraktion sowie die Sekretion pankreatischer Enzyme (Neary und Batterham 2009). Der anorexigene Einfluss des Hormons scheint vornehmlich über vagale CCK1-Rezeptoren ausgeübt zu werden (Owyang und Heldsinger 2011). Außerdem werden die Rezeptoren auch im Hirnstamm und Hypothalamus exprimiert, sodass sowohl ein indirekter Einfluss auf die Zentren der Appetitregulation denkbar ist als auch ein direkter unter Ausnutzung der zirkumventrikulären Organe (Neary und Batterham 2009), wie zuvor bei anderen Peptidhormonen beschrieben. Nach Administration von CCK äußert sich der anorexigene Effekt in einer Verringerung der Nahrungsaufnahme. Sowohl die Größe als auch die Dauer einer Mahlzeit werden reduziert (Boguszewski *et al.* 2010).

Der Einsatz von CCK-Analoga in der Adipositas-Therapie ist allerdings limitiert, da der anorexigene Einfluss des Hormons beispielsweise durch vermehrte Mahlzeiteneinnahmen kompensiert wird und somit nicht zu einem Gewichtsverlust führt (Suzuki *et al.* 2011; Boguszewski *et al.* 2010; Neary und Batterham 2009).

#### 2.3.2.1.4 Leptin

Leptin ist ein aus 167 Aminosäuren aufgebautes Hormon, das vorwiegend von den Adipozyten sezerniert wird (Paspala *et al.* 2012). Zur Produktion sind in geringem Maße auch andere Zellen befähigt, die sich z. B. im Knochenmark befinden (Y. Zhou und Rui 2013). Die Plasmakonzentration des Hormons spiegelt die Menge an Fettgewebe wider, zu welcher es proportional freigesetzt wird (Suzuki *et al.* 2012), um den Hypothalamus mit Informationen über die Triacylglyceridspeicher zu versorgen (Schloegl *et al.* 2011). Die Freisetzung des Peptids wird durch verschiedene Stimuli beeinflusst wie die Nahrungsaufnahme oder einen erhöhten Glucosespiegel. Generell folgt die Freisetzung des Proteohormons einem pulsilen Rhythmus, dessen maximaler Plasmaspiegel in der Nacht gemessen wird (Suzuki *et al.* 2012).

Leptin bindet an sechs Isoformen des Rezeptors (LEPR), die durch alternatives Spleißen entstehen und mit a bis f gekennzeichnet werden. Zu den kurzen Formen des Rezeptors zählen LEPRa, c, d, f, während LEPRb eine lange Form und der LEPRc eine lösliche Form darstellen (Y. Zhou und Rui 2013). Das Hormon gelangt durch Transporter, die sättigbar sind, über die Blut-Hirn-Schranke (Jung und M.-S. Kim 2013) und übt auf diese Weise Einfluss auf das homöostatische Zentrum der Appetitregulation aus. Genauer gesagt, werden durch Bindung an LEPRb (Y. Zhou und Rui 2013) NPY/AgRP-Neuronen gehemmt und die POMC-Population aktiviert, mit Folge der Appetithemmung und Stimulierung kataboler Stoffwechselreaktionen (Suzuki *et al.* 2012). Dieser Mechanismus läuft unter „normalen“ Bedingungen ab. Leptin kann allerdings nicht ausnahmslos als anorexigenes Hormon bezeichnet werden. In anderen Situationen, beispielsweise während eines Gewichtsverlusts unter diätetischen Maßnahmen, werden anabole Stoffwechselreaktionen begünstigt (Paspala *et al.* 2012).

Im Hinblick auf den Wirkmechanismus ist eine Therapie übergewichtiger Menschen mit exogenem Leptin durchaus denkbar. Allerdings zeigen adipöse Personen vielmehr einen erhöhten Leptinspiegel<sup>17</sup> als einen -mangel. Bei ihnen liegt, ähnlich wie bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, eine Resistenz gegenüber dem Hormon vor (Jung und M.-S. Kim 2013). Mögliche Überlegungen bezüglich der Resistenzmechanismen gehen von einem verminderten Transport über die Blut-Hirn-Schranke und von einer abfallenden Sensitivität

<sup>17</sup>Patienten mit einem angeborenem Leptinmangel zeigen Symptome wie ein vermindertes Sättigungsgefühl, Adipositas, aber auch ein schwächer ausgeprägtes Immunsystem oder Entwicklungsstörungen in ihrer Pubertät. Bei diesen Patienten kann durch Therapie mit einem rekombinanten Leptin-Analoga eine Normalisierung der Stoffwechselstörungen erreicht werden (Frank *et al.* 2011)

der LEPR gegenüber Leptin aufgrund des ständigen Hormonüberschusses aus (Amitani *et al.* 2013; Y. Zhou und Rui 2013). Solange diese Resistenzmechanismen nicht überwunden werden, ist eine Therapie mit Leptin-Analoga nicht sinnvoll.

### 2.3.2.1.5 Amylin

Amylin besteht aus 37 Aminosäuren und wird vorwiegend aus den pankreatischen  $\beta$ -Zellen mit Insulin co-sezerniert (Greenwood *et al.* 2011). Die Plasmaspiegel steigen innerhalb weniger Minuten nach Beginn einer Mahlzeit an (Lutz 2012). Dem Peptid werden in erster Linie anorexigene Eigenschaften zugeschrieben, wie eine verlangsamte Magenentleerung, eine verringerte postprandiale Glucagonsekretion oder eine Reduzierung der Mahlzeitengröße (Roth *et al.* 2012). Amylin vermittelt seine Wirkung durch Bindung an spezifische Amylin-Rezeptoren. Die Rezeptoren entstehen nach Dimerisierung des Calcitoninrezeptors mit unterschiedlichen *receptor activity modifying proteins*, woraufhin die Präferenz des Rezeptors vom Calcitonin hin zu Amylin verschoben wird (Lutz 2012). Der Rezeptor kommt vermehrt in der *Area postrema* vor, die essentiell für den Wirkeintritt ist. Aufgrund der fehlenden Blut-Hirn-Schranke gelangt das Peptid in den Hirnstamm, von wo aus Afferenzen in verschiedene andere Gehirnareale führen, unter anderem auch in den *Ncl. arcuatus* (Riediger 2012). Vermutet wird eine Einflussnahme auf Neurotransmittersysteme, die Histamin, Serotonin und Dopamin enthalten (Suzuki *et al.* 2012).

Aufgrund der positiven Auswirkungen auf die postprandiale Glucagonsekretion und das Körpergewicht wurden Amylin-Analoga für das Indikationsgebiet Diabetes mellitus entwickelt. Amylin selbst weist eine geringe Halbwertszeit auf und verfügt zudem über eine Aminosäuresequenz, die zur Aggregation (Greenwood *et al.* 2011) und Ausbildung amyloider Plaques (Witkamp 2011) führen kann. Dem  $\beta$ -Amyloid-Protein werden neurotoxische Eigenschaften zugeschrieben und die Ablagerungen in Gehirnarealen werden als mitverantwortlich für die Entstehung von Morbus Alzheimer diskutiert (Parsons *et al.* 2013). Die Substitution der Aminosäure Prolin an bestimmten Stellen führte zur Entwicklung von Pramlintid, einem synthetischen Amyloid-Mimetikum mit geringerem Potenzial zur Selbstaggregation und einer verlängerten Halbwertszeit von 20-45 Minuten (Roth *et al.* 2012). In den USA ist Pramlintid unter dem Namen Symlin seit 2005 bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2 Patienten zugelassen, die allein mit Insulin nicht optimal eingestellt sind (FDA 2005). Auch in Deutschland wurde an einer Kombination des Amylin-Analogons zusammen mit Metreleptin geforscht. Pramlintid sollte dabei die Leptin-Resistenz verringern (Witkamp 2011; Roth *et al.* 2012; Lutz 2012). Mittlerweile wurden Studien mit Pramlintid/Metreleptin eingestellt (Davenport und Wright 2014).

### 2.3.2.2 Orexigene Peptide: Ghrelin

Das Peptid wurde 1999 entdeckt und ist nach heutigem Stand das einzige Peptid, das aus dem Gastrointestinaltrakt freigesetzt wird und eine orexigene Wirkung ausübt (Dong und Brubaker 2012). Ghrelin besteht aus 28 Aminosäuren und wird vorwiegend aus Zellen des Magens (Greenwood *et al.* 2011) sezerniert, wobei auch eine geringere Freisetzung aus anderen Geweben beobachtet wird, wie z. B. aus dem Pankreas, Duodenum oder Herzen (Wisser *et al.* 2010). Die Ghrelin-Sekretion folgt einem circadianen Rhythmus (Yu und M.-S. Kim 2012) mit erhöhten Ghrelin-Plasmaspiegeln präprandial, während einer Diät oder eines Fastenzustandes und schnell abfallenden Plasmaspiegeln nach Initiation der Mahlzeit (Dong und Brubaker 2012; Schellekens *et al.* 2012; Wisser *et al.* 2010). Bei übergewichtigen Personen ist das physiologische Abfluten der Plasmaspiegel verändert. Die Spiegel sinken nach dem Essen nicht in dem Maße ab, wie bei Normalgewichtigen bzw. sinken gar nicht ab. Ein anderes Beispiel für pathologisch erhöhte Ghrelin-Plasmaspiegel ist das bereits angesprochene Prader-Willi-Syndrom (Suzuki *et al.* 2012).

Ghrelin stellt einen Liganden des *growth hormone secretagogue-receptor* (GHS-R) dar, der mittlerweile auch als Ghrelin-Rezeptor (GRLN-R) bezeichnet wird (Verhulst und Depoortere 2012; Dong und Brubaker 2012). Um an den Rezeptor binden zu können, muss Ghrelin zunächst durch das Enzym Ghrelin-O-Acyltransferase (GOAT) in seine biologisch aktive Form übergeführt werden. GOAT katalysiert die Acylierung des Serins an Position drei durch eine Fettsäure mit der Kettenlänge C8 bis C10 (Dong und Brubaker 2012). Welche Fettsäure dabei eingefügt wird, hängt von der Zusammensetzung der Nahrungsfette ab (Verhulst und Depoortere 2012). Oftmals wird ein Oktansäurerest (Wisser *et al.* 2010) genutzt. Die Acylierung ist zudem mit einer Erhöhung der Lipophilie des Peptids verbunden, wodurch ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht wird (Dong und Brubaker 2012). Neben einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme übt das Peptidhormon Einfluss auf diverse andere Prozesse aus. Eine Bindung an den Rezeptor führt beispielsweise zur Sekretion des Wachstumshormons oder der Magensäure und auch die Glucosehomöostase wird reguliert (Verhulst und Depoortere 2012; Wisser *et al.* 2010; Schellekens *et al.* 2012). Nach Ghrelin-Administration wird eine erhöhte Aktivität in zentralen Bereichen wie dem *Ncl. arcuatus*, dem *Ncl. paraventricularis*, der *Area postrema* oder dem *Ncl. tractus solitarii* gemessen. In der NPY/AgRP-Population des *Ncl. arcuatus* wird der GRLN-R in 94% der Neuronen co-exprimiert (Riediger 2012). Ghrelin führt zu einer Stimulierung der orexigenen Faktoren und auf diese Weise zur Appetitanregung (Schloegl *et al.* 2011). Auch die Projektionen über vagale Afferenzen sind möglich und die Aktivierung in motivationsgetriebenen Bereichen des mesolimbischen Bereichs über Stimulierung von Rezeptoren in der *Area tegmentalis ventralis* und dem *Ncl. accumbens* werden diskutiert (van Zessen *et al.* 2012; Schellekens *et al.* 2012; Meye und Adan 2014). Zurzeit wird an unterschiedlichen Ansätzen geforscht, um in den Wirkmechanismus von Ghrelin einzugreifen (Delporte 2012).

Tabelle 2.2: **Übersicht über die Peptide mit ihrem Wirkmechanismus/-ort und einem (möglichen) Einsatz in der Adipositas-Therapie.**

Zunächst werden die Peptide mit anorexigenen Eigenschaften aufgelistet, daraufhin Ghrelin, das Peptid mit orexigener Wirkung. (Eigene Darstellung)

<b>Peptid</b>	<b>Wirkmechanismus/-ort</b>	<b>Einsatz in der Adipositas-Therapie</b>
<b>anorexigen:</b>		
PP Pankreatisches Polypeptid	Y4-Rezeptoren Hypothalamus und Hirnstamm	denkbar, Y4-Rezeptor-Agonisten befinden sich in klinischer Phase
PYY Peptid YY	Y- bzw. Y2-Rezeptoren Ncl. arcuatus, Area postrema	denkbar, vorausgesetzt: Y2- Rezeptor-Selektivität und verbesserte Halbwertzeit
GLP-1 Glucagon-like peptide-1	GLP-1-Rezeptoren in der Peripherie und im Gehirn Hypothalamus und Hirnstamm und auch Mesolimbus denkbar	<b>Liraglutid ist seit 2014 (USA) bzw. 2015 (EU) als Antiadiposikum zugelassen</b>
CCK Cholecystokinin	CCK1- und CCK2-Rezeptoren CCK1 vermutlich für anorexigene Wirkung in Hypothalamus und Hirnstamm verantwortlich	limitiert, da geringere Mahlzeitendauer durch erhöhte -frequenz kompensiert wird
Leptin	LEPR: Hemmung der NPY/AgRP- Neuronen und Aktivierung der POMC- Neuronen im Ncl. arcuatus	denkbar, sofern Leptin- Resistenz verringert wird
Amylin	AMY-Rezeptor Area postrema	denkbar, in Kombination z. B. mit Leptin, da Leptin-Resistenz verringert wird
<b>orexigen:</b>		
Ghrelin	GRLN-Rezeptor Hypothalamus und Hirnstamm auch Mesolimbus denkbar	

Es gibt jedoch ebenfalls die Meinung, dass der Einsatz von Ghrelin-Antagonisten in der Adipositas-Therapie nicht lohnenswert ist, da die Plasmaspiegel bei übergewichtigen Personen tendenziell geringer als bei normalgewichtigen sind (Riediger 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Einsatz von Peptiden in der Adipositas-Therapie durchaus denkbar ist, wie die Übersicht in Tabelle 2.2 zeigt. Den Einstieg stellt die kürzliche Zulassung des GLP-1 Analogons Liraglutid dar. Im Fall des PYY muss eine besondere Galenik entwickelt werden, die zu einer akzeptablen Applikationsform mit entsprechender Halbwertzeit führt. Auch das Amylin-Analogon Pramlintid befindet sich weiter in der Prüfung für das Indikationsgebiet Adipositas.

### 2.3.3 Anspruch an Wirkstoffe in der Adipositas-Therapie

Die Zielsetzung, möglichst schnell und effektiv an Gewicht zu verlieren, kann zu Schlussfolgerungen führen wie der, dass keine Nahrung aufgenommen und nur noch Wasser getrunken werden sollte. Tatsächlich verliert der Körper in diesem Fall jedoch nicht nur an Gewicht sondern auch an Muskelmasse. Dieses Resultat kann nicht erwünscht sein. Wird das Hungersignal ignoriert, welches der Körper aussendet, sobald die Glykogenvorräte zu Neige gehen, stellt sich der Energiestoffwechsel nach circa drei bis vier Tagen um. Der Körper gewöhnt sich an den Zustand, dass keine Lebensmittel mehr aufgenommen werden, das Hungergefühl wird stark reduziert und das sogenannte Fasten beginnt. Da keine Energie von außen zugeführt wird, muss diese aus den vorhandenen Speichern „gewonnen“ werden. Als effektive Speicher dienen die Triacylglyceride und auch teilweise die Proteine. Somit kommt der normalernährte Mensch - je nach Größe der Energiespeicher - etwa zwei bis drei Monate ohne Nahrungszufuhr aus, vorausgesetzt, es steht ausreichend Wasser zur Verfügung (Rassow 2008, S. 263 ff.).

Das Hormon Insulin, das aus den Langerhans'schen Inselzellen des Pankreas ausgeschüttet wird und sowohl anabole als auch anti-katabole Eigenschaften besitzt, spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Als Reiz für die Freisetzung des Insulins aus der Bauchspeicheldrüse dient ein erhöhter Blutglucosespiegel. Die Glucose und auch Aminosäuren können als Folge besser ins Zielgewebe aufgenommen werden. Insulin nimmt allerdings nicht nur auf den Glucosehaushalt Einfluss. Bei einem nicht-eingestellten Diabetiker<sup>18</sup> kommt es zu einer kompletten Stoffwechsellage, da Insulin ebenfalls die Bildung von Fetten aus Glucose stimuliert, die Glykogenbildung in der Leber und im Muskel erhöht und auch eine Umwandlung von Proteinen zu Glucose hemmt. Die Folge ist ein Absinken des Blutglucosespiegels (Mutschler 2008). Beim Fasten wird die Ausschüttung dieses Hormons gehemmt. Es wird keine Glucose aufgenommen, die als Reiz für die Freisetzung dient. Die Glykogenspeicher der Skelettmuskulatur und der Niere leeren sich nach einiger Zeit. Um das Gehirn, die Erythrozyten und die Zellen des Nierenmarks dennoch mit der nötigen Menge an Glucose zu versorgen, die sie zwingend benötigen, findet die Gluconeogenese statt. Diese erfolgt in der Leber und der Niere. Die Menge an Energie, die für die Gluconeogenese aufgewendet werden muss, wird durch  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren und Ketonkörpern bereitgestellt. Der wichtigste Ausgangsstoff ist das Lactat, welches bei der anaeroben Glykolyse entsteht. Als weitere Quellen dienen Glycerin und glucogene Aminosäuren wie z. B. Alanin oder Glutamin. Die glucogenen Aminosäuren, die durch Proteolyse entstehen, werden über das Abbauprodukt Pyruvat in den Citratzyklus eingespeist. Anschließend folgt entweder die Oxidation zu Kohlenstoffdioxid oder aber, im Fastenzustand und auch bei einem Überangebot an Proteinen bzw. Energielieferanten, zunächst lediglich

<sup>18</sup>Bei Diabetes mellitus Patienten liegt ein Insulinmangel oder eine Insulinresistenz vor.

der Abbau zum Oxalacetat. Dieser Metabolit dient daraufhin der Gewinnung von Glucose in den Hepatozyten (Rassow 2008).

Als logische Konsequenz des Hungerstoffwechsels wird durch Fasten schnell an Gewicht verloren. Allerdings wird in diesem Prozess nicht nur auf die Fettspeicher zurückgegriffen, wie es beim Abnehmen erwünscht ist, sondern auch auf die fettfreie Masse, die einen positiven Beitrag in der Fettverbrennung leistet und daher erhalten bzw. vermehrt werden sollte. Dementsprechend müssen die Wirkstoffe und Diäten, die in der Adipositas-Therapie zum Einsatz kommen, dem Organismus immer noch so viele Energiequellen zur Verfügung stellen, dass nicht die Muskulatur in Mitleidenschaft gezogen wird. Diese Überlegung findet im Diskussteil Berücksichtigung, andere Kriterien richten sich danach, ob eine Diät über einen längeren Zeitraum erfolgreich durchgeführt werden kann, ob also mit einer ausreichend hohen Compliance zu rechnen ist.

## 2.4 Therapiemöglichkeiten

Die „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas“ (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014) wendet sich an Therapeuten und Patienten der chronischen Erkrankung. Die Fachgesellschaften Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. (federführend), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. sprechen Empfehlungen auf Basis der besten verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse aus und erläutern diese ausführlich. Im Verlauf dieser Arbeit wird noch mehrfach Bezug auf die Leitlinie genommen.

Einen grundsätzlichen Ansatz in der Adipositas-Therapie stellt das sogenannte Basisprogramm dar. Dieses besteht aus einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität in Verbindung mit einer Verhaltenstherapie. Das Basisprogramm sollte stets als erster Schritt verfolgt werden, um Körpergewicht zu reduzieren. Darüber hinaus gibt es Gründe für den Einsatz einer adjuvanten medikamentösen Therapie. Hierzu zählen das Scheitern einer Gewichtsreduktion von mehr als 5 % des Ausgangsgewichtes innerhalb von sechs Monaten durch das Basisprogramm bzw. eine erneute Gewichtszunahme von mehr als 5 % innerhalb von sechs Monaten nach erfolgreicher Gewichtsreduktion. Dabei wird entweder von einem BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Hypertonie oder von einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ausgegangen.

Da auch der Einsatz von Arzneimitteln in der Adipositas-Therapie nicht zwangsläufig zum gewünschten Erfolg führt, ist zu berücksichtigen, dass eine Fortsetzung der Therapie genau dann sinnig ist, wenn innerhalb der ersten vier Wochen der Medikamenteneinnahme mindestens zwei Kilogramm Körpergewicht reduziert wurden. Zum jetzigen Zeitpunkt

kann lediglich Orlistat für diesen Zweck empfohlen werden, da andere Wirkstoffe entweder keine Zulassung für dieses Indikationsgebiet (mehr) haben oder ihre Studienergebnisse nicht eindeutig sind, wie im Fall der GLP-1 Analoga (derzeitig hatte Liraglutid noch keine Zulassung als Antiadiposita erhalten) (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 63 f.).

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über Medikamente, Medizinprodukte und diätetische Lebensmittel, die als Antiadiposita-Mittel eingesetzt werden oder wurden. Grundsätzliche Anforderungen an die Antiadiposita-Mittel werden dargelegt und es wird auf die Produkte eingegangen, die über die Apotheke bezogen werden können und konnten. Einige der Produkte unterliegen der Verschreibungspflicht, andere können zum Beispiel ebenso in Drogerie-Märkten erworben werden. Die Arzneistoffe werden, angelehnt an die Einteilung der EMA, den jeweiligen Wirkklassen zugeordnet, die im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurden. Außerdem werden die dazugehörigen Nutzen-Risiko Profile erarbeitet.

Die Zulassungsbehörden geben Kriterien vor, die ein Arzneimittel bzw. Medizinprodukt erfüllen muss, um auf dem jeweiligen Markt vertrieben werden zu dürfen. Grundsätzlich gilt auch aus Sicht der Behörden, dass im Rahmen der Adipositas-Therapie zunächst diätetische Maßnahmen zur Reduzierung des Übergewichts eingeleitet werden sollen und nur, falls diese nicht zum erwünschten Erfolg führen, eine adjuvante Therapie mit Arzneimitteln in Betracht gezogen werden sollte. Bei diesen Arzneimitteln gilt, dass die Studien placebokontrolliert durchgeführt werden müssen, um eine signifikante Überlegenheit des Wirkstoffes gegenüber einer reinen Ernährungsumstellung, verbunden mit höherer Bewegungsaktivität, zu demonstrieren. Jegliche Fälle von *drop out* aus den Studienarmen sind zu dokumentieren. Ab einer Gewichtssenkung (primärer Endpunkt) von mindestens 5 bis 10 % werden auch Risikofaktoren gesenkt, die sich auf Morbidität und Mortalität auswirken. Um diese Faktoren, wie Blutdruck oder Lipid- und Glucosewerte (sekundäre Endpunkte) positiv zu beeinflussen, wird eine Gewichtsreduktion von mindestens 10 % vorausgesetzt. Weiterhin muss die Gewichtsabnahme mindestens 5 % über Placeboniveau liegen (EMA 2007).

#### **2.4.1 Arzneimittel in der Adipositas-Therapie**

Aufgrund der kontinuierlichen Zunahme von Übergewicht weltweit, steigen der Bedarf an wirksamen Arzneimitteln und deren Rentabilität stetig an. In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl von Medikamenten zur Behandlung von Übergewicht zugelassen. Die meisten von ihnen sind inzwischen aufgrund ernsthafter Nebenwirkungen zurückgerufen worden. Antiadiposita können nach verschiedenen Kriterien bestimmten Gruppen zugeordnet werden. Eine mögliche Unterteilung sieht folgendermaßen aus (EMA 2007):

- a) zentral angreifende Stoffe:
  1. mit Wirkung auf den Katecholaminstoffwechsel
  2. mit Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel
  3. mit Wirkung auf Katecholamin- und Serotoninstoffwechsel
- b) peripher angreifende Stoffe: Hemmung der Absorption von Nahrungskomponenten
- c) Endocannabinoid Neuromodulatoren
- d) Analoga zu gastrointestinalen Hormonen

Sofern es nicht anders erwähnt wird, ist der Einsatz der Arzneimittel bei Personen indiziert, die entweder einen BMI von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup> haben oder von mindestens 28 kg/m<sup>2</sup> in Verbindung mit anderen Risikofaktoren wie beispielsweise Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus Typ 2.

#### 2.4.1.1 Zentral angreifende Wirkstoffe

##### 2.4.1.1.1 Einfluss auf den Katecholaminspiegel

Amphetamin bzw. dessen Derivate werden aufgrund ihres sympathomimetischen Wirkprofils in der Therapie des Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) und der Narkolepsie eingesetzt. Dabei wird in Deutschland nicht Amphetamin, sondern unter anderem Methylphenidat verschrieben, ein weiteres Amphetamin-Derivat. Die amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde, die *Food and Drug Administration* (FDA), hat 1996 den Einsatz eines Gemisches aus Amphetamin- und Dextroamphetaminsalzen unter der Bezeichnung Adderall zugelassen<sup>19</sup>. 1960 erhielt Adderall bereits eine erste Zulassung. Damals allerdings mit dem Indikationsgebiet der Adipositas-Therapie, sodass 1996 ein erneuter Antrag auf Zulassung gestellt werden musste. Seit 2001 gibt es zudem die Zulassung für Adderall mit veränderter Wirkstofffreisetzung (FDA 2014a). In den 1950er und 1960er Jahren gehörten die Amphetamin-Derivate zu den meist verschriebenen Arzneimitteln. Zwischen 2000 und 2001 wurden eine Vielzahl von Amphetaminen auf Anraten der EMA vom europäischen Markt zurückgerufen. In den USA sind sie weiterhin für den kurzzeitigen Einsatz als Antiadiposium zugelassen (Di Dalmazi *et al.* 2013; Hainer und Hainerová 2012). Inzwischen können die Wirkstoffe auch in der EU wieder rezeptiert werden.

Amphetamin-Derivate üben Einfluss auf die Freisetzung bzw. Wiederaufnahme der biogenen Amine Norepinephrin, Dopamin und Serotonin aus. Die Leitsubstanz Amphetamin ( $\alpha$ -Methylphenylethylamin) setzt in hohem Maße Norepinephrin und Dopamin frei mit einer mittleren effektiven Konzentration (EC<sub>50</sub>) von etwa 7 nanomolar (nM) und 25 nM, wie Abbildung 2.7 verdeutlicht (Rothman und Baumann 2009). Somit wirken Amphetamin und

---

<sup>19</sup> An vielen amerikanischen Universitäten wird Adderall missbräuchlich zur Leistungssteigerung eingesetzt. Wie im Fall der ADHS-Patienten wird die Konzentrationsfähigkeit erhöht und ein intensives Lernen über längere Zeiträume ist möglich (Burgard *et al.* 2013).

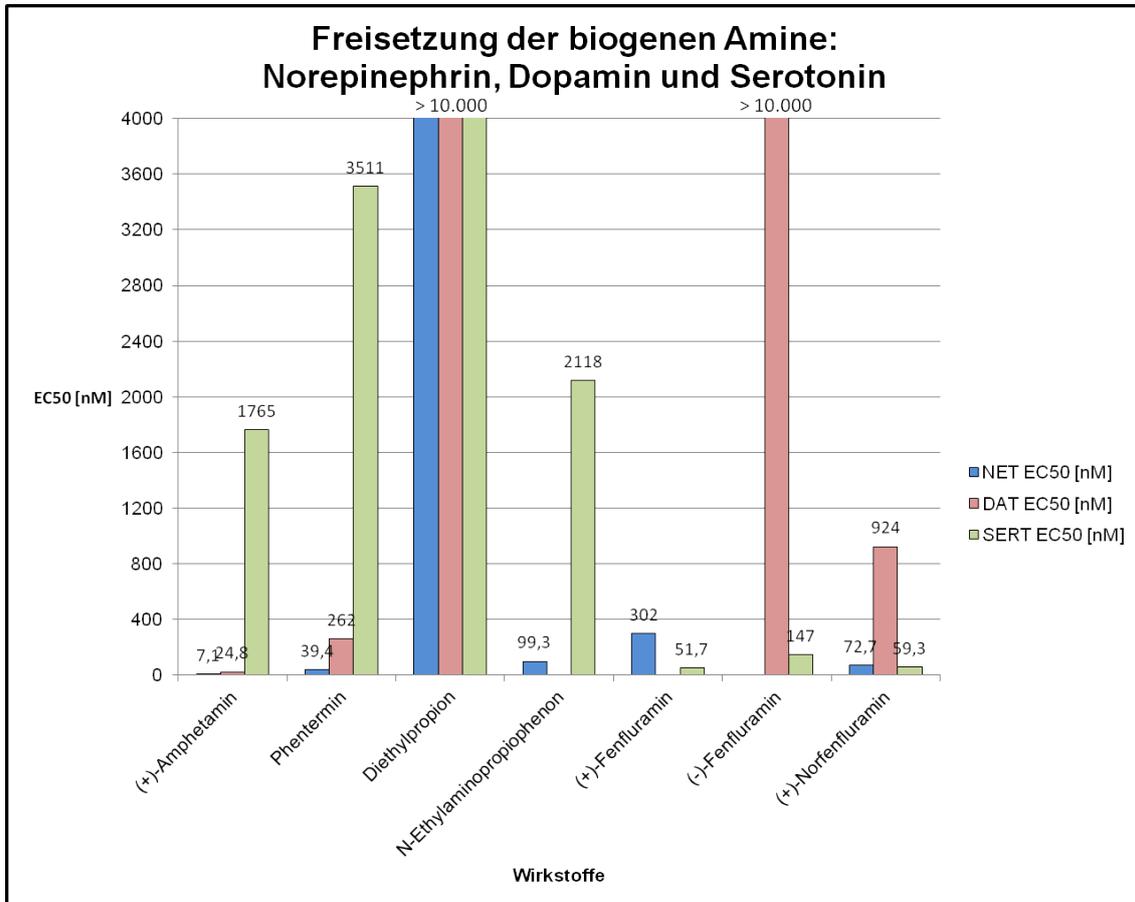


Abbildung 2.7: **Potenzial zur Freisetzung von Aminen durch verschiedene Wirkstoffe**

Das Diagramm stellt die mittlere effektive Konzentration der einzelnen Wirkstoffe dar. Der blaue Balken mit der Bezeichnung NET steht für Neuronen, die durch spezielle Transporterproteine Norepinephrin freisetzen. Analog stehen die roten und grünen Balken für das Freisetzungsverhalten von Dopamin bzw. Serotonin. Die bildliche Darstellung ermöglicht einen schnelleren Vergleich der Freisetzungspotenziale der Amphetamine. Amphetamin weist besonders geringe  $EC_{50}$ -Werte bezüglich der Interaktion mit Norepinephrin- und Dopamintransportern auf und einen hohen Wert für die Wechselwirkung mit dem Serotonintransporter. Folglich setzt Amphetamin bereits bei geringen Konzentrationen die Transmitter Norepinephrin und Dopamin frei, während der Einfluss auf Serotoninspiegel zu vernachlässigen ist. (Eigene Darstellung anhand von Daten aus Rothman und Baumann 2009: „*Appetite Suppressants, Cardiac Valve Disease and Combination Pharmacotherapy*“)

dessen Derivate indirekt sowohl auf  $\alpha$ - als auch auf  $\beta$ -Adrenozeptoren. Die Stimulierung der  $\alpha$ -Adrenozeptoren führt zu einer Vasokonstriktion und Zunahme des peripheren Widerstandes. Durch Bindung an  $\beta$ -Adrenozeptoren steigen der Blutdruck und Puls an, an der Lunge hingegen tritt eine bronchodilatatorische Wirkung ein (Fitzgerald und Bronstein 2013). Außerdem sind stimulierende, anorektische und euphorisierende Wirkungen zu beobachten. Durch ihr stark ausgeprägtes Suchtpotenzial, vermutlich ausgelöst durch die Dopamin-Freisetzung im *Ncl. accumbens* (Greenway und Caruso 2005), unterliegen die Substanzen in den USA dem *Drug Enforcement Administration (DEA) Schedule II*. In Deutschland sind sie in der Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes gelistet. Die beiden Anlagen beziehen sich auf Arzneimittel, die verkehrsfähig und verschreibungsfähig sind. Weiterhin führt das Grundstoffüberwachungsgesetz Stoffe auf, die zur Amphetamin-Herstellung geeignet sind und die dazu benötigten Lösungsmittel. Im Gegensatz zu Arzneimitteln besteht bei diesen Ausgangsstoffen keinerlei Kontrahierungszwang für die Apotheke. Eine Abgabe muss dokumentiert werden, Verdachtsfälle auf illegale Nutzung müssen dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden.

Gemeinsames Strukturelement der Amphetamine ist das  $\beta$ -Phenylethylamin, siehe Abbildung 2.8. Von dieser Grundstruktur leiten sich die Vertreter der Stoffklasse ab.

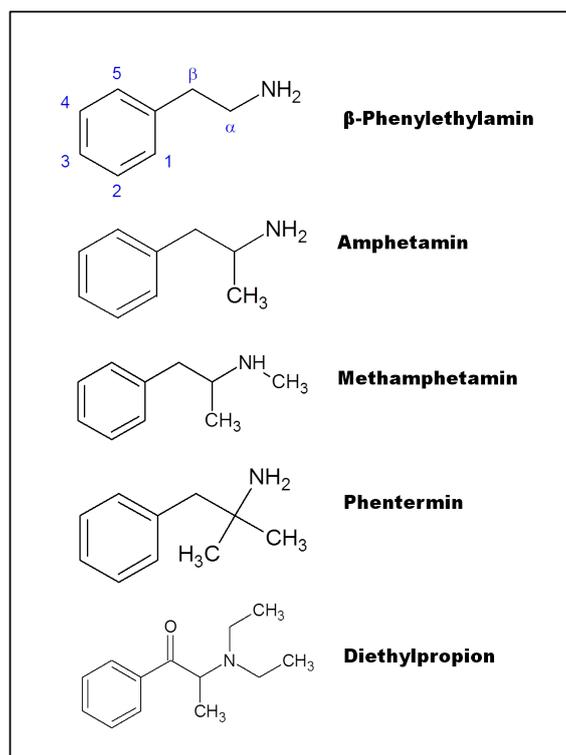


Abbildung 2.8: Strukturformeln von Amphetaminen

Grundsätzlich wird der Einsatz der Amphetamin-Derivate für das Indikationsgebiet der Adipositas-Therapie durch deutsche und europäische Behörden nicht befürwortet. Dennoch

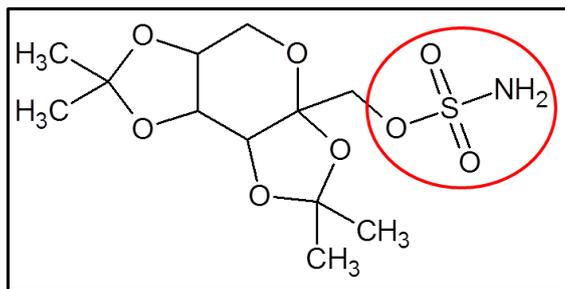


Abbildung 2.9: **Strukturformel Topiramate**

sind einige Vertreter (wieder) verfügbar oder befinden sich in der klinischen Prüfung. Im Folgenden werden einzelne Amphetamine vorgestellt, der Wirkmechanismus erläutert und auf eine eventuelle zukünftige Bedeutung hingewiesen.

### Phentermin

Das Phenylethylamin Phentermin unterscheidet sich strukturell lediglich durch eine Methylgruppe von Amphetamin, verfügt aber nicht über dessen stark ausgeprägtes Suchtpotenzial und ist aus diesem Grund zusammen mit anderen Substanzen mit geringerem Suchtpotenzial, wie beispielsweise den Benzodiazepinen, in der Klassifikation IV des *DEA Schedule II* aufgeführt (Bays 2010; Greenway und Caruso 2005). Wie Abbildung 2.7 entnommen werden kann, setzt das indirekte Sympathomimetikum Phentermin vorrangig Epinephrin ( $EC_{50} = 39 \text{ nM}$ ) frei; die  $EC_{50}$  von 262 nM für das Katecholamin Dopamin lässt Zweifel an einer klinischen Relevanz dieser Freisetzung bei therapeutischen Phentermin-Dosierungen aufkommen (Witkamp 2011; Bays 2010). Die weniger stark ausgeprägte Freisetzung des Dopamins könnte zudem für das geringere Suchtpotenzial verantwortlich sein, da in diesem Fall das in Abschnitt 2.3.1.2 erläuterte mesolimbische dopaminerge System, die Belohnungsbahn, weniger angesprochen wird (Barson *et al.* 2011; Rothman und Baumann 2009). Die Erhöhung der Norepinephrinkonzentration führt über mehrere Wege zu einer Verringerung der Nahrungsaufnahme. Noradrenerge Neuronen aus dem Hirnstamm projizieren beispielsweise in relevante Hypothalamusgebiete wie den lateralen Hypothalamus. Durch Aktivierung von  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren im *Ncl. paraventricularis* kann direkt Einfluss genommen werden. Auch werden serotonerge Neuronen von noradrenergen Neuronen innerviert, sodass indirekt über das serotonerge System anorexigene Wirkungen entstehen (Adan 2013).

1959 wurde Phentermin von der FDA zur kurzzeitigen Therapie ( $< 12$  Wochen) von Übergewicht zugelassen (Kang und Park 2012). In der EU wurde die Zulassung des Wirkstoffes auf nationaler Ebene durch die einzelnen Mitgliedstaaten geregelt. Inzwischen ist Phentermin in der EU nicht mehr im Handel. Besonders in den USA wurde vielfach eine Kombination mit Fenfluramin eingesetzt (siehe 2.4.1.1.2), bis letzteres 1997 seine Zulas-

sung verlor. Ein neueres Arzneimittel stellt die Kombination von Phentermin und Topiramamat unter der Bezeichnung Qnexa dar. 2012 wurde es als Qsymia von der FDA zugelassen. Topiramamat ist ein Antikonvulsivum mit Indikationsgebieten der Epilepsie und Migräneprophylaxe. Der genaue Wirkmechanismus von Topiramamat ist nicht bekannt. Vermutet wird die Beeinflussung der GABA-Spiegel (Ryan und Bray 2013) und eine Erhöhung des Energieumsatzes (George *et al.* 2014). Das Sulfamat, in Abbildung 2.9 rot umrandet, stellt zudem einen Carboanhydrasehemmer dar. Carboanhydrasen sind Metallo-Enzyme, die ubiquitär im Körper vorkommen. Sie katalysieren beispielsweise die reversible Hydratisierung von Kohlenstoffdioxid zum Bicarbonat und sind an vielen physiologischen Prozessen wie Respiration, pH-Einstellung oder aber auch der Lipo- und Gluconeogenese beteiligt (Supuran *et al.* 2008; Bays 2010). Die Gewichtsabnahme unter Topiramamateinnahme könnte dementsprechend unter anderem auf die Hemmung der Carboanhydrase zurückzuführen sein.

Durch die Kombination der beiden Arzneimittel kann die jeweilige erforderliche Dosis herabgesetzt werden (Chugh und Sharma 2012). Die empfohlene und 2012 von der FDA zugelassene Dosis des Arzneimittels beträgt 7,5 mg Phentermin und 46 mg Topiramamat<sup>20</sup> in einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung (George *et al.* 2014). In der EU ist das Produkt nicht zugelassen worden. Ein erster Antrag wurde 2012 auf Anraten des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), dem Ausschuss für Humanarzneimittel, abgelehnt. Der Hersteller Vivus BV stellte 2013 einen Antrag auf erneute Untersuchung der Kombination unter der Bezeichnung Qsiva. Dem Antrag kam das CHMP nach, jedoch überwiegt dem Ausschuss nach das Risiko einem möglichen Nutzen und somit wurde auch im Jahr 2013 keine Zulassung für den europäischen Raum erteilt (EMA 2013b). Die Entscheidung wird durch Bedenken in der langfristigen Anwendung, insbesondere von Phentermin, begründet, da negative Auswirkungen auf Herz und Blutgefäße nicht auszuschließen seien. Zudem sei mit psychiatrischen und kognitiven Nebenwirkungen zu rechnen. Diese Problematik ist von Carboanhydrasehemmern bekannt. Neben Depressionen und Abgeschlagenheit können gastrointestinale Nebenwirkungen, verringerte Libido, ein metallischer Geschmack oder auch eine metabolische Acidose auftreten (Supuran *et al.* 2008). Betont wird die von Topiramamat ausgehende potenzielle Gefährdung für ungeborene Kinder, sollte es von schwangeren Frauen eingenommen werden (EMA 2013b). Die Teratogenität der Wirkstoffgruppe der Antikonvulsiva ist bekannt und bei Topiramamat im Verhältnis zur Valproinsäure nicht besonders stark ausgeprägt (Vajda *et al.* 2013). Oftmals beschrieben wurde allerdings das fast zweifach erhöhte Risiko von oralen Spaltbildungen unter Topiramamateinnahme, wie die Analyse der *Fetal Outcome Retrospective Topiramamate Exposure Study* ergab (Ryan und Bray 2013; George *et al.* 2014). Generell ist aus diesem Grund

---

<sup>20</sup>Es gibt zudem noch eine stärkere Formulierung mit 15 mg Phentermin und 92 mg Topiramamat für ausgewählte Patientengruppen (FDA 2012).

für die Kommission fraglich, ob eine solch potenzielle Gefährdung, die im Fall der Therapie von Epilepsie in Kauf genommen werden muss, ebenfalls bei der Adipositas-Therapie eingegangen werden sollte. Die EMA befürchtet, dass Qsiva nach der Zulassung auch bei einem Patientenkollektiv zur Anwendung kommt, das laut Empfehlung nicht geeignet ist und entschied sich wegen dieser Bedenken gegen eine Zulassung.

### **Amfepramon**

Amfepramon bzw. Diethylpropion erhielt 1959 seine Zulassung als Antiadiposikum von der FDA (Kang und Park 2012). Es unterliegt, genau wie Phentermin<sup>21</sup>, der Klasse IV der DEA bzw. ist in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes gelistet. Solange eine Wirkstofffreigabe von 64 mg (berechnet als Base) aus der retardierten Arzneiform nicht überschritten wird, fällt der Arzneistoff in die Verschreibungspflicht, wird jedoch nicht als Betäubungsmittel eingestuft. Aufgrund der Bedenken von pulmonaler Hypertonie und Valvulopathie standen einige zentral angreifende Anorektika, wie beispielsweise Amfepramon oder Phentermin, mehrmals im Mittelpunkt von Diskussionen bezüglich ihres Nutzen-Risiko-Profiles. Deutschland gab 1995 die Erstellung eines Gutachtens über das Gefahrenpotenzial dieser Arzneimittel bei der EMA in Auftrag. Der Expertenausschuss teilte die Anorektika 1996 verschiedenen Klassen mit unterschiedlichen Empfehlungen zur Aufrechterhaltung ihrer Genehmigung zu. Unter die erste Klasse fallen die Substanzen vom Typ I: Amfepramon, Clobenzorex, Fenproporex, Mazindol, Mefenorex, Norpseudoephedrin, Phendimetrazin, Phenmetrazin und Phentermin, die zweite Klasse, Typ II, besteht aus Dexfenfluramin und Fenfluramin und die dritte Klasse vom Typ III aus Fenbutrazat und Propylhexedrin. Laut Empfehlung durfte für die Substanzen vom Typ I eine Genehmigung der Wirkstoffe weiterhin bestehen, sofern einige Änderungen in den Produktmerkmalen berücksichtigt wurden. Besonders auf die bereits beobachteten, tödlich verlaufenden Fälle von pulmonaler Hypertonie musste im Rahmen einer „*black box*“ hingewiesen werden (EMA 1995). Im Jahr 2000 ordnete die Europäische Kommission an, dass amphetamin-ähnliche Anorektika aufgrund der 1996 bereits betonten Risiken nicht mehr vertrieben werden dürfen. Die einzelnen Mitgliedstaaten befolgten den Beschluss und auch in Deutschland ruhte die Zulassung ab 2001. Die Firma Artogodan GmbH ging gegen diese Entscheidung gerichtlich vor. 2003 fiel der Rechtsstreit zugunsten des Klägers aus. Im Vordergrund der Urteilsbegründung standen allerdings der Zuständigkeitsbereich der Behörden und nicht die pharmakologischen Bedenken. Die Arzneimittel erhielten ihre Zulassung auf nationaler Ebene. Aus diesem Grund sind die einzelnen Mitgliedsstaaten jeweils für eine mögliche Rücknahme der Verkehrsfähigkeit verantwortlich und nicht die supranationalen Organe. Somit wurde auch in Deutschland der Vollzug des Widerrufs der Zulassung durch das BfArM aufgehoben

<sup>21</sup>Bis zu 15 mg Phentermin, berechnet als Base, darf je abgeteilter Form enthalten sein, damit die Zubereitung nicht als Betäubungsmittel eingestuft wird.

(Europäischer Gerichtshof 2003).

Amfepramon verfügt über das Grundgerüst der Amphetamine, aber über schwächer ausgeprägte sympathomimetische Eigenschaften und ein verringertes Suchtpotenzial (Kang und Park 2012; Garcia-Mijares *et al.* 2009). Die sehr hohen  $EC_{50}$ -Werte von über 10.000 nM (Abbildung 2.7) zeigen deutlich, dass die Interaktion des Amphetamins mit den Neurotransmittern zu vernachlässigen ist. Von Bedeutung ist hingegen dessen Metabolit N-Ethylaminopropiophenon. Der Metabolit nimmt zum einen Einfluss auf die Freisetzung von Norepinephrin und Serotonin, zum anderen agiert er als Wiederaufnahmehemmer von Dopamin mit einer Hemmkonstante von etwa 1014 nM (nicht in der Abbildung aufgeführt). Aufgrund dieser Beobachtung kann von Amfepramon als Prodrug gesprochen werden mit der aktiven Wirkform N-Ethylaminopropiophenon (Rothman und Baumann 2009; Santamaría und Arias 2010).

### Bupropion

Bupropion, siehe Abbildung 2.10, stellt einen Norepinephrin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer und einen Nikotinrezeptor-Antagonisten dar. Ursprünglich wurde der Wirkstoff für den Einsatz als Antidepressivum und für die Raucherentwöhnung entwickelt und von der FDA zugelassen. In Deutschland ist der Wirkstoff ebenfalls für die beiden Indikationsgebiete zugelassen. Aufgrund der Beobachtung, dass unter Bupropioneinnahme Körpergewicht verloren wurde, wird der Arzneistoff ebenfalls für das Indikationsgebiet der Adipositas-Therapie untersucht. (Witkamp 2011; Bray 2005).

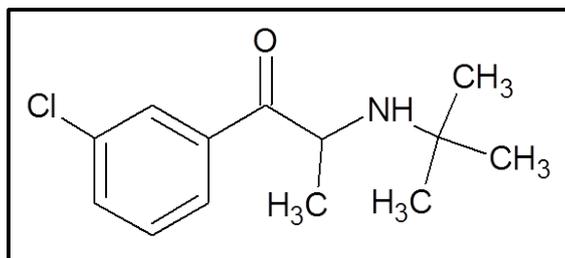


Abbildung 2.10: **Strukturformel Bupropion**

Bupropion stimuliert die POMC-Neuronen im *Ncl. arcuatus*, sodass die Freisetzung von  $\alpha$ -MSH, zusätzlich zur Erhöhung der Dopaminkonzentration, anorexigene Wirkungen auslöst. Die Einnahme führt zu einem mäßigen Gewichtsverlust von etwa 2,8 kg im Vergleich zu Placebo bei längerfristiger Einnahme über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten (George *et al.* 2014). Grund für die lediglich moderate Gewichtsabnahme könnte ein autoinhibitorisches Feedback der POMC-Neuronen sein. Diese sezernieren zusätzlich zum anorexigen wirkenden  $\alpha$ -MSH auch  $\beta$ -Endorphine, die für eine Hemmung der POMC/CART-Population zuständig sind (Caixàs *et al.* 2014).

Eine Möglichkeit, das Feedback zu unterdrücken ist könnte durch die Kombination von

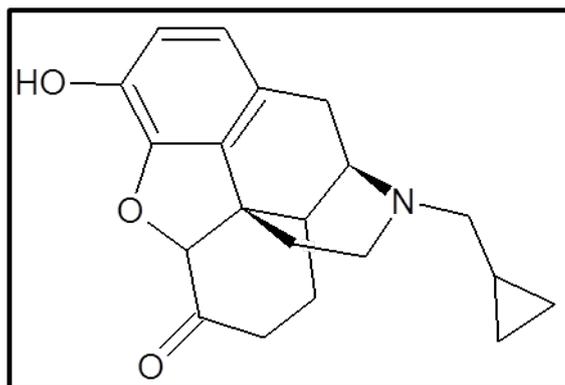


Abbildung 2.11: Strukturformel Naltrexon

Bupropion mit Naltrexon gelungen sein.

### *Contrave/Mysimba*

Im September 2014 erhielt die Wirkstoffkombination aus Bupropion (90 mg) und Naltrexon (8 mg) unter dem Handelsnamen Contrave die Zulassung durch die FDA. Ende März folgte die Europäische Kommission der Empfehlung der EMA und erteilte ebenfalls die Zulassung für die Retardformulierung (Europäische Kommission 2015b). Im europäischen Raum kann das Arzneimittel demnächst mit der Bezeichnung Mysimba rezeptiert werden. Die Wirkstoff-Kombination aus Naltrexon, dem  $\mu$ -Opioid-Antagonisten, und Bupropion, dem Norepinephrin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, greift sowohl in Vorgänge des homöostatischen Zentrums als auch in die der mesolimbischen Region des Gehirns ein. Durch Administration von Naltrexon wird vermehrt POMC mRNA gebildet. Außerdem blockiert Naltrexon die autoinhibitorische Hemmung von POMC/CART<sup>22</sup>, welche durch körpereigene Opioidpeptide, den  $\beta$ -Endorphinen, vermittelt wird (Caixàs *et al.* 2014). Darüber hinaus verhindert Naltrexon eine Dopamin-Freisetzung im *Ncl. accumbens*. Bupropion aktiviert, wie beschrieben, die POMC-Neuronen, sodass vermehrt  $\alpha$ -MSH mit entsprechender anorexigener Wirkung gebildet wird (Billes *et al.* 2014; Chugh und Sharma 2012; Ioannides-Demos *et al.* 2011). Beobachtete unerwünschte Wirkungen sind vorrangig Übelkeit, Kopfschmerz und Erbrechen (S. R. Smith *et al.* 2013). Das Arzneimittel darf erwachsenen adipösen Personen oder aber übergewichtigen Risikopatienten verschrieben werden, die zusätzlich an Diabetes, Hypercholesterinämie oder Bluthochdruck erkrankt sind. Die Gewichtsreduktion sollte nach 12 Wochen (USA) bzw. 16 Wochen (EU) mindestens 5 % des anfänglichen Körpergewichtes betragen, andernfalls wird der Abbruch der Therapie empfohlen (EMA 2014; FDA 2014d).

<sup>22</sup>Opioidrezeptoren werden weitläufig im Gehirn exprimiert;  $\mu$ -Opioidrezeptoren beispielsweise vermehrt auf POMC-Neuronen, während  $\kappa$ -Opioidrezeptoren vielfach auf AgRP-Neuronen vorgefunden werden (Adan 2013).

Die Wirksamkeit von Contrave bzw. Mysimba wurde in multizentralen, doppel-verblindeten und placebokontrollierten Studien an einem Patientenkollektiv von circa 4.500 Personen belegt. Der durchschnittliche zusätzliche Gewichtsverlust betrug etwa 4 % im Vergleich zur Placebogruppe nach einjähriger Behandlung. 42 % der Teilnehmer konnten ihr Körpergewicht um mehr als 5 % reduzieren. Das Diätprogramm enthielt neben der medikamentösen Therapie eine kalorienreduzierte Kost und regelmäßige körperliche Aktivität. Trotz der Tatsache, dass das Arzneimittel grundsätzlich gut vertragen wurde, ist die Zulassung des Arzneimittels an bestimmte Auflagen geknüpft. Da Bupropion ein Arzneistoff ist, der ebenfalls als Antidepressivum eingesetzt wird und von diesem die wirkstoffklassenüblichen Risiken ausgehen, wird auf diese in einer *black box* aufmerksam gemacht. Zu den schwerwiegenden Gefahren zählen das vermehrte Auftreten von Suizidgedanken und -versuchen. Zudem wird auch nach Erteilung der Zulassung die Durchführung weiterer Studien verlangt. Im Mittelpunkt sollen dabei Untersuchungen des kardiovaskulären Systems stehen, da in den bisherigen Studien eine Erhöhung des Blutdrucks und Pulsess beobachtet wurde. Aus diesem Grund sollten auch Patienten, die an einem erhöhten Blutdruck leiden, das Arzneimittel nur unter einem engmaschigen Monitoring einnehmen. Ansonsten wird die dosisabhängige Gefahr von Krampfanfällen betont. Dementsprechend sollten Personen, die Antikonvulsiva einnehmen, nicht mit Contrave/Mysimba therapiert werden. Weitere Studien, die durchgeführt werden müssen beziehen sich auf die Dosisfindung für bestimmte Patientengruppen (Personen mit Nieren- oder Lebererkrankungen), Studien an Kindern oder genauere Bestimmungen möglicher Interaktionen mit anderen Arzneimitteln.

### *Empatic*

Eine weitere Kombination der Firma Orexigen Therapeutics, die sich in der klinischen Erprobung befindet, setzt sich aus einer Retardformulierung des Wirkstoffes Bupropion mit dem Antikonvulsivum Zonisamid, siehe Abbildung 2.12, zusammen.

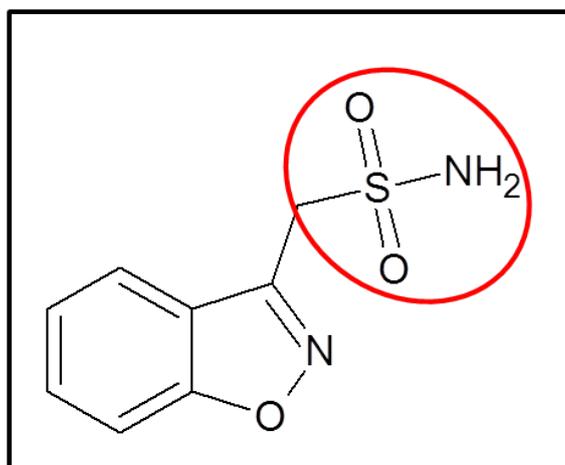


Abbildung 2.12: **Strukturformel Zonisamid**

Die Phase II der klinischen Prüfung wurde beendet; sobald die entsprechende Genehmigung der FDA erteilt wird, kann Empatic weitergehend geprüft werden<sup>23</sup> (George *et al.* 2014). Zonisamid nimmt Einfluss auf verschiedene Neurotransmitter, insbesondere auf Serotonin, GABA und Dopamin (Witkamp 2011). Der detaillierte Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Vermutet wird eine Interaktion mit NPY/AgRP-Neuronen durch Zonisamid, vermittelt durch die erhöhten Monoamin-Konzentrationen, und den POMC-Neuronen durch Zonisamid und Bupropion, wie zuvor bei Contrave beschrieben (Ioannides-Demos *et al.* 2011). Das Sulfonamid Zonisamid gehört wie auch das zuvor beschriebene Antikonvulsivum Topiramate in die Gruppe der Carboanhydrasehemmer. Analog kann eine gewichtsreduzierende Wirkung, zumindest teilweise, auf die Interaktion mit den Carboanhydrasen in den Mitochondrien und im Cytosol zurückgeführt werden. Auf diese Weise wird die Bereitstellung des Acetyl-Coenzym A, dem Ausgangsstoff der Lipogenese, verringert (Supuran *et al.* 2008).

### **Norpseudoephedrin und Norephedrin**

Norpseudoephedrin bzw. Cathin (INN) und Norephedrin bzw. Phenylpropanolamin (INN) gehören ebenfalls in die Gruppe der Sympathomimetika mit amphetamin-ähnlicher Struktur. Wie Abbildung 2.13 verdeutlicht, leiten sie sich von Ephedrin ab. Die beiden Wirkstoffe können in Deutschland rezeptpflichtig über die Apotheke unter Handelsnamen wie Alvalin, Recatol mono oder Boxogetten bezogen werden. In den USA konnten sie bis 2006 als OTC-Präparate erworben werden. Um die illegale Produktion von Methamphetamin einzuschränken, wurden die Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für die Synthese dienen, einer stärkeren Reglementierung unterzogen. 2006 wurde ein Gesetz (*Combat Methamphetamine Epidemic Act of 2005*) verabschiedet, das den OTC-Vertrieb der Arzneistoffe verbot. Seit Inkrafttreten des Gesetzes müssen Patienten einen Lichtbildausweis vorzeigen oder eine Verschreibung über das entsprechende Arzneimittel vorlegen. Im ersten Fall werden Patientennamen sowie -adresse und die abgegebene Menge des Produktes dokumentiert. Zudem gibt es Abgabehöchstmengen der Wirkstoffe, die in einem Zeitraum von 30 Tagen nicht überschritten werden dürfen (FDA 2014c). In einigen Bundesstaaten muss mittlerweile grundsätzlich eine ärztliche Verordnung vorgelegt werden, um die Arzneimittel zu erhalten.

Für die Wirkstoffe gelten ähnliche Gefahrenpotenziale wie für die anderen genannten Vertreter der Wirkstoffklasse. Auch Norpseudoephedrin wurde aufgrund der zuvor beschriebenen gesundheitlichen Bedenken vom europäischen Markt zurückgerufen und ist wegen rechtlicher Unstimmigkeiten bezüglich des Ablaufs der Marktrücknahme seit 2003 erneut

<sup>23</sup>Seit Mitte 2014 gab Orexigen Therapeutics keine Pressemitteilung über Empatic bekannt. Auch unter *clinicaltrials.gov* ist der aktuelle Status nicht einzusehen. Unklar ist daher, ob die Studien mittlerweile eingestellt wurden.

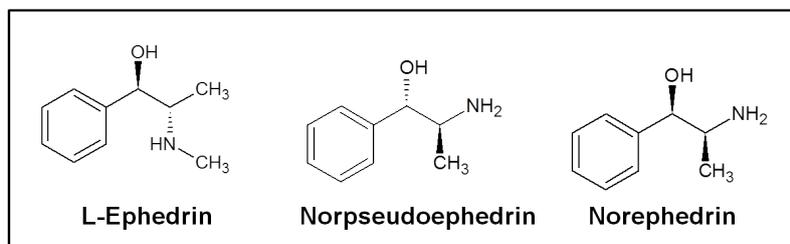


Abbildung 2.13: Strukturelle Verwandtschaft der Phenylethylamine L-Ephedrin, Norpseudoephedrin und Norephedrin

rezeptierbar. Große Anwendung finden die Sympathomimetika in der Erkältungstherapie. Zahlreiche Präparate können für dieses Indikationsgebiet rezeptfrei über die Apotheke bezogen werden. Aufgrund ihrer vasokonstriktiven Eigenschaften schwellen die Schleimhäute ab und die Nasenatmung wird erleichtert. Durch Einnahme bzw. Anwendung der Arzneimittel tritt eine systemische Wirkung ein, die nicht nur Auswirkungen auf die erwünschten Gefäße hat. Aus diesem Grund muss stets abgefragt werden, ob der Patient unter einer schweren Hypertonie leidet, die Koronargefäße beeinträchtigt sind oder aber Monoaminoxidas-Hemmer eingenommen werden. Eine gleichzeitige Einnahme der Antidiagnostika gilt als kontraindiziert.

#### 2.4.1.1.2 Einfluss auf den Serotoninspiegel

Der Neurotransmitter Serotonin greift in zahlreiche Vorgänge im Zentralnervensystem und in der Peripherie ein. Durch unterschiedliche Arzneimittel finden Interaktionen mit dem Botenstoff und seinen Rezeptoren statt, sodass weit gefächerte Indikationsgebiete entstehen. Die Setrone, 5-HT<sub>3A</sub>-Antagonisten, werden beispielsweise als Antiemetika unter Zytostatikatherapie eingesetzt (Yun und Rhim 2011), die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, als Triptane bezeichnet (Reddy 2013), kommen zum Einsatz bei Migräneanfällen und auch Antidepressiva nehmen Einfluss auf Serotonin-Spiegel (Yun und Rhim 2011). Arzneimittel, die die Serotonin-Konzentration in bestimmten Gehirnarealen erhöhen, wurden zudem als Appetitzügler verwendet.

#### Fenfluramin und Dexfenfluramin

Das anorexigene Potenzial von Fenfluramin, siehe Abbildung 2.14 wurde bereits 1973 erkannt, als der Wirkstoff durch die FDA für die kurzzeitige Anwendung auf dem amerikanischen Markt zugelassen wurde (Bello und Liang 2011). Das Sympathomimetikum ist strukturell mit den Amphetaminen verwandt, verfügt allerdings nicht über deren Abhängigkeitspotenzial. Es erhöht die Serotonin-Spiegel durch vermehrte Freisetzung des Neurotransmitters aus den Vesikeln und Hemmung der Wiederaufnahme. Somit liegt hier keinerlei Selektivität in der Bedienung von Serotonin-Rezeptoren vor. Das Eutomer, Dexfenflu-

ramin, wurde in den USA 1996 (Yen und Ewald 2012) und in der EU 1993 zugelassen. Die anorexigene Wirkung geht vermutlich auf die Bedienung des Autorezeptors  $5\text{-HT}_{1B}$  zurück, der sich auf den AgRP/NPY-Neuronen im *Ncl. arcuatus* befindet. Durch die Agonisierung des Rezeptors findet eine Hyperpolarisation der Neuronen statt, was zu einer Hemmung der GABAergen Projektion in Richtung der POMC-Neuronen führt (Bello und Liang 2011). Folglich wird die anorexigene Wirkung der POMC/CART-Population unterstützt.

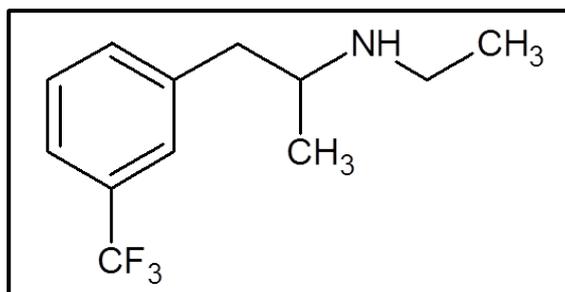


Abbildung 2.14: Strukturformel von Fenfluramin

Die beiden Appetitzügler wurden oftmals *off-label* in Kombination mit Phentermin eingesetzt bis sie 1997 vom Markt genommen wurden (Bello und Liang 2011; Di Dalmazi *et al.* 2013). In diesem Jahr wurden Fälle berichtet, bei denen Frauen, die die Kombination für einen Zeitraum von elf Monaten einnahmen, eine Valvulopathie entwickelten. Einige von ihnen mussten umgehend operiert werden. Eine Meta-Analyse fasste zusammen, dass einer von acht Patienten, die Fenfluramin über einen Zeitraum von mehr als 90 Tagen erhielten, Herzklappenschäden entwickelte (Elangbam 2010). Neben der Herzklappenverdickung wurde bereits eine pulmonale Hypertonie in Verbindung mit dem Arzneistoff bzw. seinem Metaboliten, Norfenfluramin, gebracht. Daraufhin sprachen Ausschüsse sowohl der EMA als auch der FDA die Empfehlung zum Ruhen der Zulassung aus. Die Valvulopathie war letztendlich ausschlaggebend für den Rückruf (Greenway und Caruso 2005). Die kardiopulmonalen Komplikationen werden auf die Bedienung des  $5\text{-HT}_{2B}$ -Rezeptors zurückgeführt, der aufgrund mangelnder Selektivität ebenfalls durch (Dex-)Fenfluramin aktiviert wird (Bello und Liang 2011). Im Januar 2014 erteilte die EMA Brabant Pharma Limited die *orphan designation* für Fenfluramin zur Behandlung des Dravet-Syndroms, einer schweren Form der Epilepsie im Kindesalter, die zu starken motorischen und geistigen Einschränkungen führen kann.

### Lorcaserin

Eine Weiterentwicklung stellt der selektive  $5\text{-HT}_{2C}$ -Agonist Lorcaserin dar, den die FDA im Juni 2012 zugelassen hat (Chan *et al.* 2013). Durch die Aktivierung des Rezeptors, der sich auf den POMC/CART-Neuronen befindet (Lam *et al.* 2010), entsteht vermehrt  $\alpha\text{-MSH}$ , welches durch Stimulierung der entsprechenden Rezeptoren im *Ncl. paraventricu-*

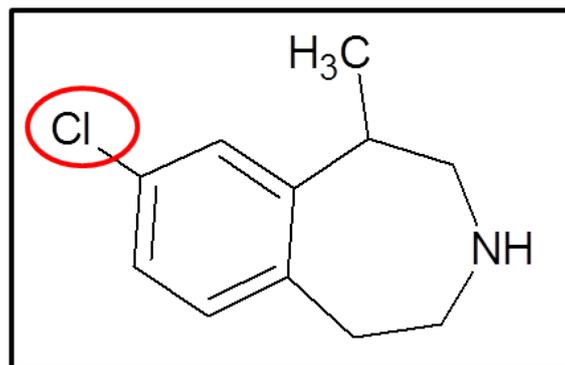


Abbildung 2.15: **Strukturformel Lorcaserin**

*laris* ein Sättigungsgefühl erzeugt. Die Substitution der Trifluormethylgruppe des Fenfluramins durch Chlor, wie in Abbildung 2.15 gezeigt, führt zu einer 10-fach höheren Affinität zum 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor im Vergleich zum 5-HT<sub>2A</sub>- oder 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor (Bello und Liang 2011). Besonders die geringere Affinität zum zuletzt genannten Rezeptor ist aufgrund der kardiopulmonalen Risiken von Bedeutung (Kang und Park 2012). Nach zweijähriger Behandlung mit Lorcaserin wurde kein erhöhtes Auftreten einer Valvulopathie dokumentiert (Ioannides-Demos *et al.* 2011; Ryan und Bray 2013). Der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor ist im Zusammenhang mit der Wirkung von Lysergsäurediethylamid bekannt. Die Bindung an den Rezeptor ist unter anderem für die halluzinogene Wirkung nötig (Schindler *et al.* 2012). Nach Gabe von Lorcaserin wurden keine derartigen Wirkungen beobachtet (Nathan *et al.* 2011). In präklinischen Studien wurde jedoch eine erhöhte Kanzerogenität in Versuchen mit Nagern festgestellt.

Eine erneute Analyse der Befunde kam zu dem Ergebnis, dass weniger maligne Tumoren entstanden seien als zunächst angenommen. Außerdem reichere sich der Wirkstoff bei Ratten in höheren Konzentrationen im zentralen Nervensystem an, als dies der Fall bei Menschen ist (Ryan und Bray 2013; George *et al.* 2014). Chan *et al.* (2013) evaluierten die verfügbaren Studien zu Lorcaserin und sprachen in ihrer Meta-Analyse eine Empfehlung zur Einnahme des 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Agonisten aus. Der durchschnittliche Gewichtsverlust von 3 kg sei mäßig und das Nebenwirkungsprofil, gerade in Bezug auf eine Kanzerogenität unter längerfristiger Anwendung, müsse einem strengen Monitoring unterliegen. Generell wird Lorcaserin aber gut vertragen. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der strukturell verwandten Wirkstoffe, Fenfluramin und Dexfenfluramin, und der Kanzerogenität aus der präklinischen Phase, erteilte die FDA die Zulassung im Juni 2012 nur unter der Auflage, dass nach Zulassung durch den Hersteller noch sechs Studien bezüglich kardiovaskulärer Auffälligkeiten durchgeführt werden müssen (FDA 2012).

Im Mai 2013 informierte der Hersteller den CHMP der EMA darüber, dass der Antrag auf Zulassung zurückgezogen wurde. Zuvor prüfte der Ausschuss die Datenlage. Die Un-

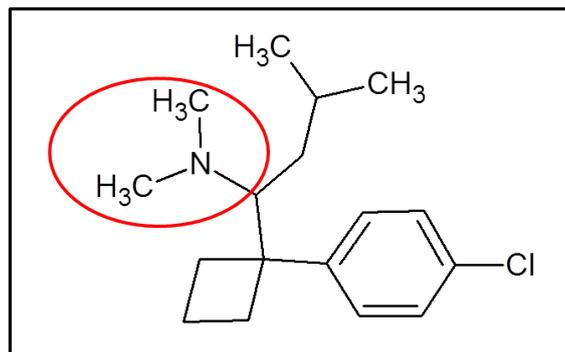


Abbildung 2.16: **Strukturformel Sibutramin**

stimmigkeiten bezüglich des Krebsrisikos und psychiatrischer Gefahren konnten durch den Hersteller bis zuletzt nicht ausgeräumt werden, sodass dieser sich dann für den Rückruf des Antrags entschied (EMA 2013c).

#### 2.4.1.1.3 Einfluss auf den Katecholamin- und Serotoninspiegel

##### **Sibutramin**

Sibutramin wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt, bei dem eine appetitsenkende Wirkung auffiel (Ioannides-Demos *et al.* 2011). Es erhielt 1997 die Zulassung der FDA und 1999 von der EMA. Es weist ebenfalls die Grundstruktur des  $\beta$ -Phenylethylamins auf. Der Wirkmechanismus von Sibutramin unterscheidet sich allerdings von den zuvor beschriebenen Amphetamin-Derivaten. Während der Wirkmechanismus von Phentermin oder Fenfluramin primär auf der Freisetzung der biogenen Amine beruht, übt Sibutramin keinen Einfluss auf diese aus, sondern verhindert die Wiederaufnahme der Neurotransmitter. Dabei ist die Wiederaufnahmehemmung des Serotonins und Norepinephrins vordergründig und nicht die des Dopamins (Di Dalmazi *et al.* 2013; Rothman und Baumann 2009). Dass die Wirkspiegel des Dopamins weniger beeinflusst werden, ist abermals die Erklärung dafür, dass Sibutramin trotz der amphetamin-ähnlichen Struktur nicht dessen Suchtpotenzial aufweist. Neben der Wiederaufnahmehemmung wird auch eine Beeinflussung der Transmitter im *Ncl. arcuatus* für die appetitsenkende Wirkung postuliert. In Versuchen mit Ratten wurden die anorexigenen Neuropeptide der POMC/CART-Population begünstigt, während das orexigene NPY gehemmt wurde (Araújo und Martel 2012).

Die Wirkqualität von Sibutramin und seiner Metaboliten ist ähnlich wie die von Amfepramon. So weisen sowohl die einfach N-demethylierte als auch die N-bidemethylierte Form<sup>24</sup> ein höheres Potenzial in der Wiederaufnahmehemmung als die Ausgangssubstanz

<sup>24</sup>Der Ort der Demethylierung nach Biotransformation ist in der Strukturformel in Abbildung 2.16 rot umrandet. Durch die Metabolisierung entstehen potentere Stoffe bezüglich einer Wiederaufnahmehemmung (Araújo und Martel 2012).

auf (Rothman und Baumann 2009). Der mittlere Gewichtsverlust durch Sibutramineinnahme liegt im Vergleich zur Placebogruppe bei 4,45 kg (Z. Li *et al.* 2005). Die Nebenwirkungen sind auf die sympathomimetische Wirkweise zurückzuführen (James *et al.* 2010). Typischerweise können nach Erhöhung der Norepinephrinkonzentration Symptome wie Mundtrockenheit, Kopfschmerz oder auch Obstipation auftreten. Schwerwiegender ist allerdings die Erhöhung des Blutdrucks und Pulses. So sind Zunahmen der Systole und Diastole zwischen 2 und 20 mmHg und im Puls von 3 bis 20 Schlägen in der Minute zu beobachten (Araújo und Martel 2012). Aus diesen Gründen war Sibutramin von Seiten des Herstellers aus für Personen mit einer Vorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen von Anfang an kontraindiziert (Torp-Pedersen *et al.* 2007).

Diese Problematik mit möglicherweise fatalen Folgen für das kardiovaskuläre System ließ 2002 Bedenken bezüglich eines positiven Nutzen-Risiko-Profiles aufkommen. Die EMA stellte die Bedingung, dass Langzeit-Studien mit genau diesem Schwerpunkt von Abbott Laboratories durchzuführen sind, um anschließend über ein weiteres Bestehen der Genehmigung zu entscheiden. Die *Sibutramine cardiovascular outcomes* Studie umfasste 16 Länder und ein Patientenkollektiv von 10.744 Personen. Die Patienten waren 55 Jahre oder älter und wiesen eine kardiovaskuläre Vorgeschichte und/oder Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor auf. Die Studie wurde zwischen 2003 und 2009 mit einer mittleren Dauer von 3,4 Jahren durchgeführt. Primärer Endpunkt waren das Auftreten von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und kardiovaskulärer Tod. Die Auswertung ergab ein um 16 % erhöhtes Risiko für das Auftreten von primären Endpunkten<sup>25</sup> und eine generelle Inzidenz von 11,4 % im Vergleich zu 10 % der Placebogruppe. Die Empfehlung der Studie lautete aufgrund dieser Datenlage, den Wirkstoff weiterhin nicht bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen einzusetzen. Nach Bekanntmachung der Ergebnisse im Januar 2010 zog die EMA die Zulassung des Wirkstoffes zurück. Im Oktober 2010 folgte auch die FDA, die den Vertrieb zunächst noch unter strengerer Reglementierung zuließ, bis die Studie komplett ausgewertet und präsentiert wurde (James *et al.* 2010; Torp-Pedersen *et al.* 2007; Di Dalmazi *et al.* 2013; Andersson *et al.* 2012).

#### 2.4.1.2 Peripher angreifende Wirkstoffe

Durch Interaktionen mit bestimmten Hirnarealen, wie dem homöostatischen Zentrum und dem mesolimbischen dopaminergen System, können Hunger und Sättigung effektiv beeinflusst werden. Ein Eingreifen in das komplexe Zusammenspiel der Neurotransmitter führte bislang jedoch zu teilweise schwerwiegenden Folgen, wie Depressionen und Suizidgedanken. Um die Vielzahl dieser Nebenwirkungen und Komplikationen zu vermeiden, die von zentral angreifenden Wirkstoffen ausgehen, gewinnen Targets in der Peripherie des Körpers

<sup>25</sup>Diese waren zumeist nicht tödlich verlaufender Schlaganfall und Herzinfarkt.

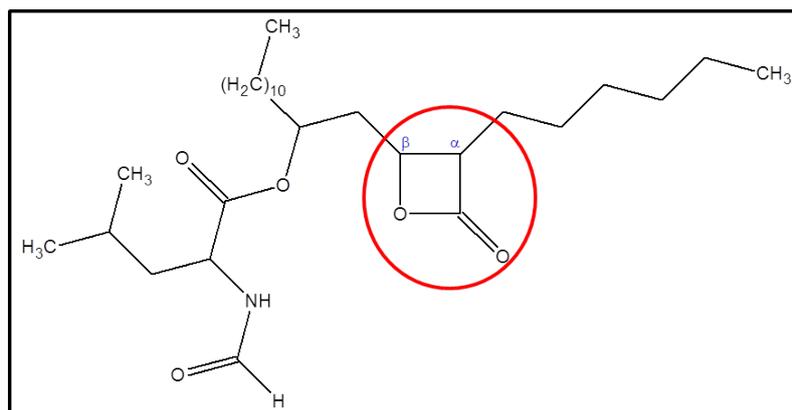


Abbildung 2.17: Strukturformel Orlistat

immer mehr an Bedeutung.

#### 2.4.1.2.1 Orlistat

Orlistat gehört nicht in die Gruppe der zentral angreifenden Appetitzügler. Sein Eingreifen beschränkt sich auf den Gastrointestinaltrakt. Der Wirkstoff stellt ein synthetisches Derivat von Lipstatin dar, einem natürlich vorkommenden Lipase-Hemmer (Gordon *et al.* 2011). Durch die Einnahme von Orlistat wird die Hydrolyse der Triacylglyceride zu freien Fettsäuren um circa 30 % blockiert<sup>26</sup>, was zu einer verringerten Fettabsorption und einem kalorischen Defizit von etwa 1000 kcal pro Tag führt; der Wirkstoff selbst wird nur minimal systemisch resorbiert (Baretic 2012; Gabriel *et al.* 2012). Mittlerweile gibt es den Wirkstoff als verschreibungspflichtige Form mit einer Stärke von 120 mg (Xenical) und als apothekenpflichtige Variante mit 60 mg (Alli). Die Zulassung erhielt Xenical 1998 von der EMA und 1999 von der FDA, Alli wird seit 2007 vertrieben. Orlistat ist für die längerfristige Einnahme bis zu sechs Monaten zugelassen. In der Xendos Studie nahmen die Patienten dreimal täglich 120 mg des Wirkstoffes ein. Dadurch wurde ein mäßiger Gewichtsverlust erzielt, der um 2,8 kg höher als in der Placebogruppe ausfiel (5,8 kg zu 3,0 kg) (Baretic 2012). Außerdem wurde eine Verringerung der Lipid- und Glucosespiegel und des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtet (Olszanecka-Glinianowicz *et al.* 2013; Di Dalmazi *et al.* 2013).

Grundsätzlich wird Orlistat gut vertragen und ist als einziges Arzneimittel für die Langzeittherapie zugelassen. Pharmazeutisches Personal muss bei der Abgabe von Orlistat jedoch darauf hinweisen, dass fettlösliche Vitamine (Vitamin A, D, E und K) unter Umständen nicht in ausreichender Menge aus der Nahrung resorbiert werden. Eine Substitution der Vitamine sollte gemäß Fachinformation entweder in einem zeitlichen Abstand

<sup>26</sup>Der  $\beta$ -Lactonring, der in Abbildung 2.17 markiert wurde, geht eine kovalente Bindung mit Serinresten gastrointestinaler Lipasen ein, die daraufhin nicht mehr in der Lage sind, die Triacylglyceride in absorbierbare Monoacylglyceride zu hydrolysieren (Richardson *et al.* 2008).

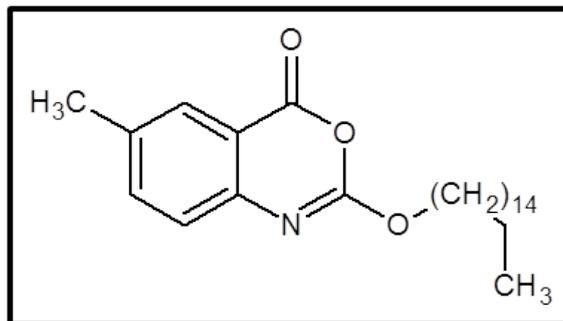


Abbildung 2.18: **Strukturformel Cetilistat**

von mindestens zwei Stunden nach Wirkstoffaufnahme oder aber direkt vor dem Schlafengehen stattfinden. Werden von dem Patienten fettlösliche Arzneimittel eingenommen, so muss ebenfalls darauf hingewiesen werden, dass durch Einnahme von Orlistat Schwankungen der Wirkspiegel auftreten können (Carter *et al.* 2012). In diesen Fällen ist die Rücksprache des Patienten mit dem behandelnden Arzt empfehlenswert, um so gegebenenfalls ein Monitoring während der Einnahme von Orlistat einzuleiten. Obwohl Orlistat in der Regel gut vertragen und kaum resorbiert wird, wurde der Arzneistoff auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Leberschäden untersucht. Zwischen 1999 und 2008 wurden 32 Fälle berichtet, von denen sechs zu einem Leberversagen führten. Im Mai 2010 wurde die Fachinformation um den Hinweis ergänzt, dass Fälle von Leberschäden beobachtet wurden und dass in einigen Fällen die Hepatitis so schwerwiegend war, dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden musste (Ioannides-Demos *et al.* 2011).

#### 2.4.1.2.2 Cetilistat

Cetilistat, siehe Abbildung 2.18, ist ein weiterer Vertreter der Lipase-Inhibitoren und befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung<sup>27</sup>. Es werden drei Dosen untersucht, 60 mg, 120 mg und 240 mg (George *et al.* 2014). Sowohl bei Patienten mit Diabetes als auch bei Nicht-Diabetikern führte die Einnahme zu Gewichtsverlust (Hainer und Hainerová 2012). Dieser ist vergleichbar mit dem bei Orlistat, unter Cetilistat sind bislang jedoch geringere Abbruchraten der Einnahme und Nebenwirkungen zu verzeichnen (Carter *et al.* 2012; Hainer und Hainerová 2012).

#### 2.4.1.3 Endocannabinoid Neuromodulatoren: Rimonabant

Endocannabinoidrezeptoren kommen sowohl zentral als auch peripher im Körper vor. Eine Aktivierung des Endocannabinoidsystems resultiert in einer verstärkten Lipogenese und Glucoseeinlagerung in Hepato- und Adipozyten (Jung und M.-S. Kim 2013) sowie in einer Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch Stimulierung bestimmter Gehirnareale

<sup>27</sup>In Japan wurde der Wirkstoff 2013 in der Adipositas-Therapie zugelassen.

(Bermudez-Silva, Cardinal *et al.* 2012).

Abbildung 2.19 zeigt den inversen Agonisten Rimonabant, der selektiv den CB1-Rezeptor bedient. Sanofi-Aventis entwickelte Rimonabant für die Raucherentwöhnung, die Therapie von Übergewicht und zur Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Gelfand und Cannon 2006; Ioannides-Demos *et al.* 2011). 2006 erhielt Rimonabant die Zulassung für das Indikationsgebiet der Gewichtsreduktion durch die EMA. Da schon während des Antrags auf Zulassung Nebenwirkungen wie Depressionen oder Angstgefühle beschrieben wurden, erhielt Sanofi-Aventis besondere Auflagen. Voraussetzung für die Markteinführung war die Durchführung eines Risiko-Management Plans, bei dem die breite Verträglichkeit außerhalb klinischer Studien dokumentiert werden musste. Etwa ein Jahr nach Markteinführung und Pharmakovigilanz von Rimonabant empfahlen die Behörden eine Anpassung der Fachinformation aufgrund gehäufte psychiatrischer Nebenwirkungen. Als Kontraindikation für die Einnahme des Medikamentes wurden schwere Depressionen oder Suizidgedanken in der Vergangenheit beschrieben. Trat eine Depression erstmalig unter Behandlung mit Acomplia auf, so musste die Therapie abgebrochen werden. Nach Durchführung einer erneuten Nutzen-Risiko Bewertung wurde der Vertrieb 2008 eingestellt. Die Studie zeigte, dass Patienten durch die Einnahme von Acomplia 20 mg ein annähernd doppelt so hohes Risiko im Vergleich zu Placebo erfuhren, psychiatrische Störungen zu entwickeln. Auch die Suizidgedanken waren deutlicher ausgeprägt. Die FDA erteilte aufgrund des anfänglich bereits bekannten Risikoprofils nie eine Zulassung (Johansson *et al.* 2009).

Die Zielstruktur ECS wird bezüglich der Bekämpfung von Übergewicht noch nicht abgeschlossen. Das Auftreten der psychiatrischen Nebenwirkungen von Rimonabant wird hauptsächlich der Aktivierung zentraler CB1-Rezeptoren zugesprochen. Ein Versuch, dieses zu umgehen, ist die Entwicklung von CB1-Rezeptor-Antagonisten, die die Blut-Hirnschranke nicht passieren können (Adan 2013; Kunos und Tam 2011; Gamage und Lichtman 2012). Infolgedessen könnte allerdings eine verminderte Suppression der Nahrungsaufnahme auftreten, wenn primär auf eine Blockade peripherer Rezeptoren zurückgegriffen wird und zentrale Bereiche ausgegrenzt werden (Sun und J. Chen 2012). Neben der Diskussion, ob die Bindung an periphere CB1-Rezeptoren ausreichend ist, gibt es unterschiedliche Ansätze, welche Eigenschaften der Ligand haben sollte. Inverse Agonisten zeigen weiterhin intrinsische Aktivität. Denkbar ist ein Absenken der Cannabinoidkonzentration in Organen, in denen kein zu hoher Spiegel herrscht, sodass Nebenwirkungen wie Angstgefühle und Depressionen entstehen können. Aufgrund dieser Überlegung wird an der Entwicklung von *neutral/silent antagonists* geforscht. Diese zeigen selbst keinerlei intrinsische Aktivität. Es gibt allerdings auch Studien, die davon ausgehen, dass die eingesetzte Dosis über diese Eigenschaft entscheidet (Chorvat 2013). Im Fall von Rimonabant werden die Nebenwirkungen erst bei einer Dosis von 20 mg verzeichnet (Chavez-Tapia *et al.* 2009). Ein Einsatz von geringeren Wirkstoffstärken über einen längeren Zeitraum könnte demnach ebenfalls

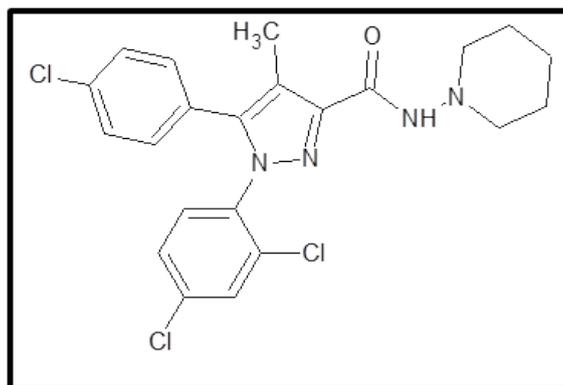


Abbildung 2.19: **Strukturformel Rimonabant**

möglich sein (Sun und J. Chen 2012).

Zurzeit befinden sich mehrere CB1-Rezeptor-Antagonisten der zweiten Generation mit peripheren Angriffsorten in der klinischen Phase. Zu ihnen zählen TM38837, ein Wirkstoff, der von 7TM Pharma entwickelt wurde und in Phase I keine psychiatrischen Nebenwirkungen zeigt. MAKScientific hat seine Forschung auf das ECS ausgerichtet und entwickelt mehrere Wirkstoffe mit diesem Angriffspunkt, unter anderem AM 6545, einen *neutral/silent antagonist* (Di Dalmazi *et al.* 2013). Dieser bindet mit einer 300-fachen Selektivität an den CB1-Rezeptor im Vergleich zum CB2-Rezeptor und zeigt keine signifikante intrinsische Aktivität. Die ZNS-Penetration fällt ebenfalls gering aus (Randall *et al.* 2010).

#### 2.4.1.4 Analoga zu gastrointestinalen Hormonen

##### 2.4.1.4.1 GLP-1 Analoga und DPP-IV Inhibitoren

Das *Glucagon-like Peptide-1* wird glucoseabhängig, postprandial aus gastrointestinalen L-Zellen sezerniert. Seine Rezeptoren (GLP-1R) werden sowohl peripher als auch zentral vorgefunden (Hainer und Hainerová 2012). Durch deren Stimulierung wird zum einen Insulin ausgeschüttet, zum anderen wird die Magenentleerung verzögert und der Appetit gesenkt (Baretic 2012). Von vorrangiger Bedeutung sind dabei die Rezeptoren auf den  $\beta$ -Zellen des Pankreas und hypothalamische Kerngebiete (Nakamura *et al.* 2014; Baretic 2012). Aufgrund der positiven Beeinflussung des Glucosespiegels (siehe auch 2.3.2.1.2) wurden die Inkretine für die Diabetes-Therapie entwickelt. Deren Inaktivierung erfolgt durch die DPP-IV (Adan 2013). Neben den Inkretin-Mimetika kommen DPP-IV Inhibitoren als Antidiabetika zum Einsatz. Letztere verhindern den Abbau des Peptids und erhöhen auf diese Weise den Wirkspiegel.

Während der klinischen Prüfung der GLP-1 Mimetika, Exenatid und Liraglutid, fiel eine gewichtsreduzierende Wirkung auf. Daraufhin folgten weitere Studien mit Liraglutid hinsichtlich des Einsatzes als Antiadiposum. Die subkutane Administration von Liraglutid führte zu einer Reduktion des Körpergewichtes und Hüftumfanges. Zudem wirkte sich

das GLP-1 Analogon positiv auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie den Blutdruck aus. Zuvor konnten einige Studien bereits zeigen, dass die Prävalenz, eine Insulinresistenz zu entwickeln oder am metabolischen Syndrom zu erkranken, durch die langfristige Applikation des Inkretin-Mimetikums gesenkt werden kann<sup>28</sup> (Hainer und Hainerová 2012).

Zwischenzeitlich wurde der Einsatz der GLP-1 Analoga kontrovers diskutiert. Ursächlich für die Diskussion waren einige Studien, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und der Entwicklung einer Pankreatitis hingen. Vereinzelt entstand der Verdacht, dass auch Pankreaskarzinome auf die Inkretin-Therapie zurückzuführen sind. Im März 2013 veröffentlichte Butler *et al.* eine Studie, in der Pankreasgewebe von 34 Organspendern untersucht wurde. Bei 20 Patienten wurde zuvor ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Von diesen erhielten zwölf keine Inkretin-Mimetika, sieben Personen wurden mindestens ein Jahr lang vor ihrem Tod mit DPP-IV Inhibitoren und ein Patient mit GLP-1 Analoga therapiert. Das Pankreasgewebe der Patienten, deren Therapie auf Inkretinen basierte, war um 40 % im Vergleich zu den Patienten ohne Inkretin-Therapie vergrößert. Es wurden Dysplasien und vermehrte Proliferationen im endo- und exokrinen Gewebe beobachtet. Histologische Veränderungen wurden nicht ausschließlich in den  $\beta$ -Zellen dokumentiert. Auch im Gewebe der  $\alpha$ -Zellen wurden Hyperplasien und Tumorentwicklungen beschrieben. Bei Diabetes mellitus Patienten, die keine Inkretin-Mimetika erhielten, war eine Abnahme von bis zu 60 % des  $\beta$ -Zellgewebes zu verzeichnen, während das  $\alpha$ -Zellgewebe unbeeinflusst blieb (Butler *et al.* 2013).

Befürworter der Inkretin-Therapie kritisierten die Durchführung der angesprochenen Studien und betonten die positiven Auswirkungen der GLP-1 Analoga auf das kardiovaskuläre System. Ryder (2013) gab zum einen zu bedenken, dass die Tierstudien mit positivem histologischen Befund des Pankreasgewebes innerhalb verschiedener Tierstudien nicht reproduzierbar seien, zum anderen gebe es Unterschiede je nach Einsatz von Exenatid oder Liraglutid. Außerdem seien Dosen gewählt worden, die um ein solches Maß erhöht waren, dass ein 70 kg schwerer Mann 140 Tabletten á 100 mg einnehmen müsste, um eine vergleichbare Dosis zu erhalten. Bei einer derartigen Überdosierung müsse von Gewebeveränderungen ausgegangen werden. In anderen Studien wird ein erhöhtes Risiko eines stationären Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer Pankreatitis postuliert, verursacht durch eine Inkretin-Therapie. Laut Ryder werden GLP-1 Analoga bevorzugt Patienten verordnet, die übergewichtig sind. Das Übergewicht allein sei bereits mit einem erhöhten Risiko verbunden, Gallensteine und eine Hypertriglyceridämie zu entwickeln, wodurch per se eine Pankreatitis begünstigt werde.

---

<sup>28</sup>Die DPP-IV Inhibitoren, die sogenannten Gliptine, eignen sich hingegen nicht als Antiadipositas, da ihre Einnahme nicht zur Gewichtsreduktion führt (Marathe *et al.* 2013).

Zu der Studie von Butler *et al.* äußerte sich Ryder ebenfalls und nahm Bezug auf Kahn (2013) „*Incretin therapy and islet pathology: a time for caution*“. Kritikpunkte beziehen sich auf ungenügende Informationen über die Organspender. Sollten verschiedene Diabetes mellitus Typen miteinander verglichen worden sein, so sind die Ergebnisse nicht unbedingt aussagekräftig. Des Weiteren führte Ryder Patienten an, die sich einer Magenbypass-Operation unterzogen haben. Bei diesen steigen die GLP-1 Spiegel vergleichbar oder höher an, ohne dass bei ihnen pathologische Befunde gemacht wurden (Ryder 2013). Die aufgeführten Beispiele sind ein Auszug aus dem Review und geben nicht den ganzen Inhalt wieder. Erwähnt werden sollte, dass sowohl Kahn als auch Ryder Sponsorenmittel von Pharmaunternehmen erhielten, die GLP-1 Analoga bzw. DPP-IV Inhibitoren produzieren.

Nach Veröffentlichung der Studie von Butler *et al.* holte sich der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA weitere Expertenmeinungen ein, um die Aussagen der Studie einstufen zu können. Die Recherche der Behörde relativierte die Aussagen von Butler *et al.*. Beispielsweise befand der Ausschuss, dass der Vergleich des Pankreasgewebes zwischen den Diabetes-Patienten nicht komplikationsfrei möglich ist. Es wird bezweifelt, ob die Patienten, die nicht mit Inkretin-Mimetika behandelt wurden, überhaupt an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren, da lediglich drei Personen mit Metformin therapiert wurden, die Mehrheit allerdings mit Insulin oder gar nicht. Dies impliziert, dass sich ebenfalls Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unter den Organspendern befunden haben könnten. Zwischen den beiden Typen bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich des Alters, des Geschlechts und der zeitlichen Dauer, die ein Patient an der jeweiligen Stoffwechselerkrankung leidet. Weiterhin wurden im Vorfeld Studien veröffentlicht, deren Schilderungen von Proliferationen des Pankreasgewebes nicht so einheitlich ausfielen. Sie dokumentierten unterschiedliches Wachstum oder Verlust von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen bei Diabetes-Patienten. Zudem ist das Risiko von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, eine Pankreatitis zu entwickeln, grundsätzlich fast dreimal so hoch im Vergleich zu Gesunden. Schließlich ist der Entdeckung des Mikroadenoms von Butler *et al.* nicht allzu viel Bedeutung zuzumessen, da dieser Tumor bei etwa 10 % der Bevölkerung gefunden werden würde und daher nicht in einem direkten Zusammenhang stehen muss.

Somit sprach sich die EMA nicht gegen den Einsatz der Inkretin-Mimetika im Rahmen der Diabetes-Therapie aus, hielt die Pharmaunternehmen aber an, besonders wachsam zu sein und gemeldete Fälle derartiger Erkrankungen einem sorgfältigen Monitoring zu unterziehen. Zudem mussten Sicherheitshinweise in Fach- und Gebrauchsinformationen angepasst werden (EMA 2013a).

2014 wurde die Zulassung für das Inkretin-Mimetikum Liraglutid in den USA erweitert. Unter dem Handelsnamen Saxenda darf Liraglutid mittlerweile in der Adipositas-Therapie ab einem BMI ab  $30 \text{ kg/m}^2$  bzw. ab  $27 \text{ kg/m}^2$  mit mindestens einem zusätzlichen Risikofak-

tor, der im Zusammenhang mit dem Übergewicht steht, rezeptiert werden. Seit März 2015 ist dies auch in der EU zulässig. Täglich werden 3 mg des Wirkstoffes subkutan appliziert. In der Diabetes-Therapie belaufen sich die maximalen Tagesdosen auf 1,8 mg. Die Empfehlungen in den USA lauten, dass nach 16 Wochen der Therapieerfolg überprüft werden soll, in der EU bereits nach 12 Wochen. Mit der Therapie sollte nur in dem Fall fortgefahren werden, wenn mindestens 4 % (USA) bzw. 5 % (EU) des Anfangsgewichtes reduziert werden konnten. Andernfalls gilt das Ansprechen auf die Therapie als unwahrscheinlich. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen eine erhöhte Herzfrequenz, außerdem seltene Fälle von Pankreatitis, Gallensteinen und Gallenblasenentzündungen. Das Gefahrenpotenzial wird im Rahmen des „*Risk Management Plan*“ intensiv beobachtet (FDA 2014b; Europäische Kommission 2015a; EMA 2015).

#### 2.4.1.4.2 PYY

Das Peptid YY wird postprandial aus den L-Zellen des Darmes sezerniert (Riediger 2012; Silva und Bloom 2012) und vermittelt eine verlangsamte Magenentleerung sowie ein Sättigungsgefühl. Die Wirkspiegel sind bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen erniedrigt (Troke *et al.* 2014). Wird das Peptid kontinuierlich infundiert, so ist eine Abnahme des Hungergefühls zu verzeichnen, außerdem nimmt die Kalorienmenge ab, die von den Probanden aufgenommen wird. Eine kontinuierliche Infusion ist nicht praktikabel, daher hängt ein Einsatz des Peptids davon ab, ob eine Applikationsart gefunden wird, die auf eine angemessene Compliance trifft. Versuche, den Wirkstoff nasal zu verabreichen, zeigten bislang keinen Erfolg (G. W. Kim *et al.* 2011).

#### 2.4.1.4.3 Amylin

Das aus 37 Aminosäuren bestehende Peptid wird zusammen mit Insulin postprandial aus den  $\beta$ -Zellen sezerniert (Greenwood *et al.* 2011). Zu seinen Eigenschaften gehören die Verlangsamung der Magenentleerung, die Verringerung der Glucagonsekretion und die Reduzierung von Mahlzeitengrößen (Roth *et al.* 2012). Aufgrund dieser positiven Eigenschaften auf den Glucosespiegel und das Körpergewicht wurde ein Amylin-Analagon, Pramlintid, das über eine verbesserte Halbwertszeit und geringere Tendenz zur Selbstaggregation verfügt, entwickelt. Seit 2005 ist dieses in den USA auf dem Markt mit dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Zurzeit befindet sich Pramlintid in der klinischen Prüfung für den Einsatz in der Adipositas-Therapie. Studien der Kombination Pramlintid/Metreleptin wurden 2011 eingestellt, genau wie die Entwicklung eines Vertreters der zweiten Generation, Davalintid (Davenport und Wright 2014).

#### 2.4.1.4.4 Ghrelin

Ghrelin wird kurz vor einer Mahlzeit aus dem Gastrointestinaltrakt freigesetzt und übt als einzig bekanntes Peptid orexigene Wirkung über die Aktivierung des GHS-Rezeptors

aus (Dong und Brubaker 2012). Die genaue Rolle, die Ghrelin in der Pathogenese der Adipositas einnimmt, ist nicht abschließend geklärt. Als verantwortlich für die orexigene Eigenschaft werden Interaktionen mit den NPY-Neuronen im *Ncl. arcuatus* angesehen. Bisherige Versuche mit Ghrelin-Antagonisten konnten allerdings keine aussagekräftigen Ergebnisse produzieren. Grundsätzlich fällt auf, dass Übergewichtige geringere Ghrelin-Plasmaspiegel als Normalgewichtige haben. Somit ist unklar, ob eine Antagonisierung des Peptids nicht sogar zu einer Gewichtszunahme führt (Riediger 2012; Troke *et al.* 2014). Derzeit wird an Möglichkeiten geforscht, um in den Wirkmechanismus des Peptids einzugreifen. Als Zielstruktur ist zunächst das Peptid an sich zu nennen. Der Einsatz eines Spiegelmers ist denkbar. Bei diesen Peptiden ist der physiologische Zucker, D-Ribose, durch eine L-Ribose ausgetauscht worden, was eine verlangsamte Degradation zur Folge hat. Zusätzlich sorgt eine PEGylierung<sup>29</sup> des Aptamers für einen erschwerten enzymatischen Abbau (Hornby 2006). Im Fall von Ghrelin bindet NOX-B11 (Pfizer) beispielsweise an die bioaktive Form des Ghrelins, sodass das Peptid seinen Rezeptor nicht mehr stimulieren kann (Valentino *et al.* 2010; Hornby 2006; Kobelt *et al.* 2006). Shearman *et al.* (2006) beschrieben, dass in Versuchen mit Mäusen die Nahrungsaufnahme verringert wurde und das Körpergewicht abnahm<sup>30</sup>. Ein weiterer Ansatz besteht in der Blockade des GHS-Rezeptors. An der Entwicklung der GHS-Rezeptor-Antagonisten wird geforscht. In Versuchen mit Ratten und Mäusen fiel bei einigen der Antagonisten allerdings eine gesteigerte Nahrungsaufnahme auf (Delporte 2012). Die Antagonisten sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und ebenfalls in zentrale Gebiete einzugreifen (Stengel *et al.* 2010). Weiterhin ist GOAT als Target zu nennen. Das Enzym überführt Ghrelin in seine biologisch aktive Form. Dies geschieht durch Acylierung eines Serinrestes (Dong und Brubaker 2012). Eine Hemmung des Proteins könnte zu einer selektiven Unterbindung der Ghrelin-Aktivierung führen (Valentino *et al.* 2010).

Weitere Versuche müssen zeigen, welche physiologische Relevanz Ghrelin in der Entstehung von Übergewicht zukommt. An Mechanismen zur Hemmung des Peptids wird intensiv geforscht. Bislang befindet sich kein Wirkstoff auf dem Markt.

#### 2.4.1.4.5 Weitere Analoga

In Kapitel 2.3.2 wurde die Wirkweise von weiteren gastrointestinalen Peptiden erläutert. Ähnlich wie bei PYY gibt es für PP, CCK oder Oxyntomodulin derzeit keine Analoga in der klinischen Prüfung oder in einer noch frühen Phase. Häufig wurden Studien eingeleitet, die daraufhin (teilweise ohne Angabe von Gründen) beendet wurden. Aus diesem Grund werden die Peptide an dieser Stelle kein weiteres Mal behandelt.

<sup>29</sup>Unter einer PEGylierung ist die Konjugation von Wirkstoffen mit Polyethylenglycol zu verstehen.

<sup>30</sup>In anderen Studien wurde hingegen die „Neutralisation“ des zugeführten exogenen Ghrelins dokumentiert, nicht jedoch eine geringe Nahrungsaufnahme oder ein Gewichtsverlust (G. W. Kim *et al.* 2011).

#### 2.4.1.5 Weitere potenzielle Zielstrukturen

Um die Gefahren zu vermeiden, die beim Einsatz von zentral-agierenden Wirkstoffen auftreten können, werden *targets* in der Peripherie immer bedeutender. Am Beispiel von Orlistat wird deutlich, dass derartige Wirkstoffe, die nicht ZNS-gängig sind, gerade auf lange Sicht, ein besseres Nutzen-Risiko-Profil aufweisen und sich dementsprechend am Markt etablieren können. Die Ansätze, die Aufnahme von Nahrungsfetten zu verringern oder aber die Resynthese von Fetten zu verhindern, werden intensiv verfolgt. Im Mittelpunkt stehen die verschiedenen Prozesse und Enzyme, die an der Fettresorption beteiligt sind: Im Magen beginnt die Emulgierung der Nahrungsfette, die im Dünndarm abgeschlossen wird. Die Emulgierung wird durch Gallensalze und die Pankreaslipase (*target* von Orlistat) vorgenommen. Auf diese Weise werden die Triglyceride hydrolysiert. Hauptsächlich entstehen 2-Monoacylglyceride, aber auch freie Fettsäuren und Glycerin. Die entstandenen Produkte werden von den Enterozyten auf unterschiedliche Weise resorbiert. Kurzkettige Fettsäuren können ohne aktiven Transport aufgenommen werden, während langkettige Fettsäuren auf Transporterproteine angewiesen sind. In den Enterozyten werden aus den Hydrolyseprodukten erneut Triacylglyceride gebildet. Dabei müssen die Fettsäuren zunächst durch Überführung in die CoA-Derivate aktiviert werden. Aus dem 2-Monoacylglycerid entsteht somit Diacylglycerid. Die Aktivierung wird durch die 2-Monoacylglycerin-Acyltransferase katalysiert. Die Synthese des Triacylglycerids wird durch die Diacylglycerin-Acyltransferase ermöglicht (Rassow 2008). Im Fokus neuerer Forschungsarbeiten stehen verschiedenen Angriffspunkte. Sowohl eine Interaktion mit der Resorption bzw. dem Transport der Fettsäuren in die Enterozyten als auch mit den Syntheseschritten<sup>31</sup> neuer Triacylglyceride ist denkbar (Chatzigeorgiou *et al.* 2014).

Immer wieder fällt zudem bei Wirkstoffen, die ursprünglich als Antidiabetika entwickelt wurden, eine gewichtsreduzierende Wirkung auf. So auch bei der recht neuen Wirkstoffklasse der *low-affinity sodium-dependent glucose co-transporter-2* (SGLT-2)-Inhibitoren. Durch die kompetitive Hemmung dieses Transporters wird die erneute Resorption von Glucose im proximalen Tubulus verhindert. Somit wird vermehrt Glucose über den Urin ausgeschieden (Chatzigeorgiou *et al.* 2014). Der Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga) erhielt Ende 2012 die Zulassung für die Therapie von Diabetes mellitus 2 durch die EMA. Das Arzneimittel darf als Monotherapie oder aber als *add-on* eingesetzt werden (EMA 2012).

Als weitere Ansatzpunkte kommen grundsätzlich viele der in 2.3 beschriebenen Hormone und Mediatoren in Frage, die entweder im ZNS oder der Peripherie an der Steuerung von Hunger und Sättigung bzw. bei der Fettresorption oder -synthese beteiligt sind.

---

<sup>31</sup>An Diacylglycerin-Acyltransferase-Hemmern wird von Pfizer und AstraZeneca geforscht.

#### 2.4.1.6 Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten

Die detaillierte Auflistung der Wirkstoffe anhand ihrer Wirkmechanismen, die im Laufe der Zeit zum Einsatz in der Therapie von Adipositas kamen bzw. aktuell eine Zulassung haben, verdeutlicht die Problematik, auf die Forscher in der Entwicklung treffen. Ein Eingreifen in derartig komplexe Stoffwechselfvorgänge war in der Vergangenheit stets mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Diese reichten von einer Hypertonie bis hin zu starken Depressionen und Suizidgedanken. Zwar gibt es derzeit einige Arzneistoffe, die eine Zulassung für das Indikationsgebiet der Adipositas-Therapie besitzen, doch muss betont werden, dass die Sympathomimetika lediglich wieder im Handel sind, da im Prozess des Rückrufs gesetzliche Bestimmungen missachtet wurden. Dies bedeutet, dass die Einnahme dieser Wirkstoffe mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein kann und die Einnahmedauer deshalb stark zu begrenzen ist.

Kürzlich wurden zwei weitere Antiadiposita zugelassen. Die Wirkstoff-Kombination aus Bupropion und Naltrexon und der GLP-1-Rezeptor-Agonist Liraglutid. Langzeitstudien müssen zeigen, ob durch die Einnahme von Contrave/Mysimba Depressionen oder Suizidgedanken entstehen und ob negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System beobachtet gemeldet werden. Der Einsatz von Liraglutid als Antiadiposikum findet mit einer höheren Dosis als in der Diabetes-Therapie statt. Im Fokus des weiteren Monitorings von Saxenda stehen insbesondere die Herzfrequenz sowie das Auftreten einer Pankreatitis und Gallenblasenentzündungen.

Der Lipase-Hemmer Orlistat greift nicht in Vorgänge im ZNS ein, sondern in der Peripherie. Grundsätzlich wird er bei Befolgung der Hinweise, wie keine zu fettigen Mahlzeiten gleichzeitig einzunehmen oder die zusätzliche Einnahme von fettlöslichen Vitaminen, gut vertragen. Der Gewichtsverlust fällt jedoch mäßig aus.

Tabelle 2.3 gibt einen Überblick über die Wirkstoffe, eingeteilt in die verschiedenen Wirkklassen, und zeigt den Zulassungsstatus.

#### 2.4.2 Mahlzeitenersatz

Mahlzeitenersatz-Produkte nehmen im OTC-Bereich der Antiadiposita den größten Bereich ein (siehe auch Tabelle B.1). Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit intensiv auf diese eingegangen. Mahlzeitenersatz-Produkte gehören zu den diätetischen Lebensmitteln. Die rechtlichen Grundlagen sind in der Diätverordnung geregelt.

##### 2.4.2.1 Physiologische Bedeutung von Proteinen

Um im weiteren Verlauf detailliert auf die Wirkweise von Proteinshakes eingehen zu können, folgt zunächst eine Beschreibung grundlegender Eigenschaften und Aufgaben der Proteine. Diese sind aus Aminosäuren aufgebaut und greifen regulierend, beispielsweise in

Tabelle 2.3: **Übersicht der Wirkstoffe mit Zulassungsstatus in den USA und der EU.**

Die Arzneistoffe zeigen teilweise einen komplexen Wirkmechanismus. Eine grobe Unterteilung findet durch die horizontalen Linien statt. Wirkstoffe, die zurzeit eine Zulassung in der EU besitzen, sind **fett** gedruckt. (Eigene Darstellung)

Wirkstoff	Zulassung	
	USA	EU
<b>Katecholaminwirkspiegel und -rezeptoren:</b>		
<b>Amfepramon</b>	seit 1959	seit <b>2003</b> erneut
<b>Bupropion/Naltrexon</b>	seit 2014	seit <b>2015</b>
Bupropion/Zonisamid	klinische Prüfung	
<b>Norephedrin &amp; Norpseudoephedrin</b>	seit 2006 nicht mehr als OTC-Präparat erhältlich	seit <b>2003</b> erneut
Phentermin	seit 1959	-
Phentermin/Topiramamat	seit 2012	-
<b>Serotoninwirkspiegel und -rezeptoren:</b>		
Dexfenfluramin (Eutomer)	1996-1997	1993-1997
Fenfluramin	1973-1997	
Lorcaserin	seit 2012	-
<b>Katecholamin- und Serotoninwirkspiegel:</b>		
Sibutramin	1997-2010	1999-2010
<b>Endocannabinoidsystem:</b>		
Rimonabant	-	2006-2008
<b>Targets in der Peripherie:</b>		
Cetilistat	klinische Prüfung	
<b>Liraglutid</b>	seit 2014	seit <b>2015</b>
<b>Orlistat</b>	seit 1999	seit <b>1998</b>

Form von Enzymen oder Ionenkanälen, in zahlreiche Stoffwechselprozesse ein. Zudem sind sie unabkömmlich für die Funktionsfähigkeit der Muskulatur und dienen als Energielieferanten. Wenn durch die Nahrungszufuhr keine kohlenhydrathaltige Quelle zur Verfügung steht, um das Gehirn ausreichend mit Glucose zu versorgen, greift der Körper auf andere Ausgangsstoffe zurück. Die glucogenen Aminosäuren, die durch Proteolyse entstehen, werden über das Abbauprodukt Pyruvat in den Citratzyklus eingespeist. Anschließend folgt entweder die Oxidation zu Kohlenstoffdioxid, oder aber, im Fastenzustand und auch bei einem Überangebot an Proteinen bzw. Energielieferanten, zunächst lediglich der Abbau zum Oxalacetat. Dieser Metabolit dient daraufhin der Gewinnung von Glucose in den Hepatozyten (Rassow 2008). Beim Fasten findet dementsprechend ein Abbau fettfreier Masse statt, was, wie bereits erwähnt (siehe 2.3.3), nicht Ziel einer Gewichtsreduktion sein kann.

#### **2.4.2.2 Mahlzeitenersatzprodukte aus der Apotheke**

Die ausreichende Versorgung mit Aminosäuren ist während einer Diät mit Proteinshakes grundsätzlich gewährleistet. Bekannt sind die Shakes seit vielen Jahren in Fitnessstudios, in denen die Proteinshakes den Muskelaufbau unterstützen. Und auch als Mahlzeitenersatzmittel finden die Shakes immer weiteren Anklang. Es gibt eine Reihe von Firmen, die die Eiweiß-Shakes, teilweise apothekenexklusiv, vermarkten. In den Apotheken, in denen auch die Studie durchgeführt wurde, dominieren die Produkte von Schneekoppe, namentlich Vitasan und Almased von Almased Wellness. Allein aufgrund der beobachteten Häufigkeit bezüglich der Verkäufe und stellvertretend für andere Mahlzeitenersatzprodukte, wie beispielsweise Yokebe, wird hier näher auf die Produkte eingegangen. Das grundlegende Prinzip, welches durch die Bezeichnung „Mahlzeitenersatz“ wiedergegeben wird, ist immer gleich. Das proteinhaltige Getränk wird anstatt einer Mahlzeit zu sich genommen, um die Kaloriendichte beispielsweise einer warmen Mahlzeit zu sparen. Und zusätzlich soll durch die qualitativ hochwertige Zusammensetzung aus Mineralstoffen und Spurenelementen der Stoffwechsel aktiviert werden. Unterschiede bestehen zum einen in der Verwendung von Proteinen verschiedenen Ursprungs (Soja, Casein etc.) und in der Zubereitung. Almased wird vornehmlich in Wasser eingerührt, wobei auch hier andere Möglichkeiten bestehen, solange es sich nicht um ein Heißgetränk handelt, welches durch Denaturierung die Enzymaktivität herabsetzt. Vitasan wird in (laktosefreie) fettarme Milch gegeben. Es werden außerdem unterschiedliche Diätvorschläge bezüglich der Häufigkeit und Dauer des Ersatzes von Mahlzeiten gemacht. In der kalorischen Dichte von circa 250 kcal bzw. 230 kcal pro Portion sind die Produkte miteinander vergleichbar. Tabelle 2.4 und Tabelle 2.5 geben die ausführliche Zusammensetzung der beiden Produkte wieder.

Tabelle 2.4: **Angaben zu Brenn- und Nährwerten des Mahlzeitenersatzproduktes Almased.**

(Eigene Darstellung anhand der Packungsdeklaration)

<b>Brenn- und Nährwerte</b>	<b>je 100 g</b>	<b>je 50 g in 200 ml Wasser</b>
Brennwert	378 kJ/90 kcal	968 kJ/230 kcal
Eiweiß	10,3 g	26,7 g
Kohlenhydrate	5,9 g	15,3 g
Fett/davon gesättigte Fettsäuren	2,7 g/0,2 g	7 g/0,5 g
Ballaststoffe	0,1 g	0,2 g
Natrium	133 mg	340 mg
Vitamin A	107 µg	274 µg (34 %)*
Vitamin D	0,7 µg	1,6 µg (32 %)*
Vitamin E	2 mg	5 mg (42 %)*
Vitamin C	5,9 mg	15,2 mg (19 %)*
Vitamin B1	0,2 mg	0,4 mg (36 %)*
Vitamin B2	0,3 mg	0,8 mg (57 %)*
Niacin	2,4 mg	6,1 mg (38 %)*
Vitamin B6	0,2 mg	0,5 mg (36 %)*
Folsäure	41 µg	106 µg (53 %)*
Vitamin B12	0,3 µg	0,7 µg (28 %)*
Biotin	5 µg	12 µg (24 %)*
Pantothensäure	0,5 mg	1,3 mg (22 %)*
Calcium	85 mg	217 mg (27 %)*
Phosphor	122 mg	314 mg (45 %)*
Kalium	197 mg	504 mg (25 %)*
Eisen	1,9 mg	4,9 mg (35 %)*
Magnesium	18 mg	45 mg (12 %)*
Selen	7 µg	18 µg (33 %)*
Mangan	0,13 mg	0,33 mg (16 %)*
Zink	1,2 mg	3,1 mg (31 %)*
Jod	17 µg	43 µg (29 %)*
Kupfer	0,14 mg	0,36 mg (36 %)*

\* des empfohlenen Tagesbedarfs

Tabelle 2.5: **Angaben zu Brenn- und Nährwerten des Mahlzeitenersatzproduktes Vitasan.**

(Eigene Darstellung anhand der Packungsdeklaration)

<b>Brenn- und Nährwerte</b>	<b>je 100 g</b>	<b>je 50 g in 300 ml Milch</b>
Brennwert	1795 kJ/426 kcal	1042 kJ/248 kcal
Eiweiß	64 g	26 g
Kohlenhydrate (davon Zucker/davon Lactose)	8,9 g/7,5 g/0,6 g	17 g/16 g/15 g (0,4 g**)
Fett (davon gesättigte Fettsäuren/ davon mehrf. unges. Fettsäuren)	14 g/5 g/3,5 g	8,3 g/3,4 g/1 g
Ballaststoffe	3,8 g	1 g
Natrium	0,3 g	0,2 g
Vitamin A (RE)	1100 µg	314 µg (32 %)*
Vitamin D	60 µg	1,6 µg (32 %)*
Vitamin E	14 mg	3,5 mg (40 %)*
Vitamin C	68 mg	22 mg (28 %)*
Vitamin B1	1,6 mg	0,5 mg (46 %)*
Vitamin B2	2,3 mg	1,1 mg (80 %)*
Niacin	26 mg	6,8 mg (42 %)*
Vitamin B6	2,2 mg	0,7 mg (49 %)*
Folsäure	280 µg	84 µg (42 %)*
Vitamin B12	1,8 µg	1,7 µg (68 %)*
Biotin	150 µg	48 µg (96 %)*
Pantothensäure	4,2 mg	2,1 mg (35 %)*
Calcium	540 mg	489 mg (61 %)*
Phosphor	620 mg	428 mg (61 %)*
Kalium	630 mg	623 mg (31 %)*
Eisen	30 mg	7,6 mg (55 %)*
Magnesium	190 mg	84 mg (22 %)*
Selen	100 µg	25 µg (45 %)*
Mangan	1,5 mg	0,4 mg (19 %)*
Zink	13 mg	4,4 mg (44 %)*
Jod	350 µg	97 µg (65 %)*
Kupfer	2,0 mg	0,5 mg (53 %)*

\* des empfohlenen Tagesbedarfs  
\*\* bei Verwendung fettarmer, laktosefreier Milch

### 2.4.2.3 Wirkqualitäten und Wirkmechanismen der Proteine

Der Ersatz von ein bis zwei Mahlzeiten am Tag durch proteinreiche Produkte soll für einen Gewichtsverlust sorgen. Diese Aussage wird durch zahlreiche Studien bestätigt. Den Proteinen werden Eigenschaften wie erhöhte Thermogenese, Sättigung und Gewichtsverlust (Halton und Hu 2004) zugeschrieben. In der Frage, wie relevant die einzelnen Wirkqualitäten im Alltag tatsächlich sind und welche Wirkmechanismen ihnen zugrunde liegen, stimmen die Forschungsarbeiten nicht immer überein. Dennoch setzen sich einige Ansichten stärker durch und liefern plausible Erklärungen und Gewichtungen der Eigenschaften. Die Thermogenese soll bei den Proteinen besonders ausgeprägt sein. Tatsächlich liegt der Energieverbrauch, der für Verdauung und Verarbeitung der Proteine aufgewendet werden muss, je nach Lebensmittelzusammensetzung bei etwa 20-30 %, während für Kohlenhydrate Werte zwischen 5 % und 15 % angegeben werden (Halton und Hu 2004; Keller 2011). Als Ursache wird vermutet, dass der Körper keine Speicherkapazität für Proteine besitzt. Dementsprechend müssen diese sofort durch „energieverbrauchende“ Prozesse abgebaut und verwertet werden (Halton und Hu 2004; Westerterp-Plantenga *et al.* 2009). Eine von Scott und Devore (2005) durchgeführte Studie verglich drei isokalorische Mahlzeitenersatzshakes mit unterschiedlichem Proteingehalt, um zu überprüfen, ob den variierenden Thermogenesewerten eine praktische Bedeutung zukommt. Es konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem proteinreichen und -armen Shake von etwa 30 kcal beobachtet werden. Die praktische Bedeutung dieser Erkenntnis ist allerdings recht gering; nach vier Monaten würden im Vergleich zur proteinärmeren Variante zusätzliche 0,5 kg Körperfett abgenommen werden. Limitationen der Studie sind die geringe Anzahl an Probanden und die kurze Dauer (jede Person erhielt einmalig einen Shake). Interessant ist die Empfehlung, den proteinreichen Produkten auch einen Anteil Kohlenhydrate hinzuzugeben, da diese Zusammensetzung gegenüber einer ausschließlich auf Proteinen basierenden Mahlzeit überlegen ist. Die Thermogenese allein kann folglich nicht für die positive Resonanz auf Proteinshakes verantwortlich sein. Das langanhaltende Sättigungsgefühl stellt eine gute Basis dar, um Erfolge bei der Gewichtsreduktion zu erzielen.

### 2.4.2.4 Risiken durch erhöhte Proteinaufnahme

Es liegt eine Vielzahl von Studien bezüglich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Mahlzeitenersatzmitteln vor. Diese Arbeit bezieht sich auf Leitlinien, Meta-Analysen und systematische Reviews, die Aufschluss über diese Punkte geben. Darüber hinaus wird gesondert auf die Problematik eingegangen, auf die Diabetes mellitus Typ 2 Patienten stoßen, da Personen mit dieser Stoffwechselerkrankung zahlenmäßig stark in der Apotheke vertreten sind und das Personal dementsprechend geschult in der Beratung sein sollte.

#### 2.4.2.4.1 Knochenresorption und Nephropathie

Die europäischen Referenzwerte zur täglichen Proteinzufuhr wurden im Februar 2012 durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) aktualisiert. Es entstanden neue, nach unten korrigierte Werte im Vergleich zu den 90er-Jahren. Zuvor wurde versucht, eine Unsicherheit in Bezug auf verlässliche Datenquellen durch höhere Sicherheitszuschläge auszugleichen. Seit Februar 2012 werden sowohl für Männer als auch für Frauen zwischen 18 und 59 Jahren eine tägliche Zufuhr von 0,83 g/kg Körpergewicht in Europa angeraten. Dies sind im Mittel etwa 62 g Proteine für Männer und 52 g für Frauen. Berechnungen, die den ermittelten Werten zugrunde liegen, zielen darauf ab, den täglichen Proteinverlust, der als Stickstoff gemessen wird, zu ersetzen. Zudem wurden Qualität der Proteine und die Effizienz ihrer Verwertung mit einbezogen, um letztendlich Bevölkerungsreferenzwerte ableiten zu können (Przyrembel 2012). Beim Vergleich mit den aufgelisteten Mahlzeitenersatzprodukten fällt auf, dass die Referenzwerte in etwa durch eine zweimal tägliche Einnahme der Shakes erreicht werden können und sie dementsprechend nicht zu den *high-protein drinks* zählen, die auf Werte von 80 g bis zu 120 g am Tag (Keller 2011) abzielen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche Mengen an Proteinen in Bezug auf eine Vergrößerung des Nierengewebes oder Veränderungen bei der Calciumexkretion ohne Risiko verzehrt werden dürfen.

Ein oft zitierter Kritikpunkt bezieht sich auf die erhöhte Säureproduktion aufgrund einer proteinreichen Diät<sup>32</sup>. Die Säure werde durch Carbonat-Ionen aus der Knochenmatrix neutralisiert, was mit einem Verlust bestimmter Ionen, wie Natrium, Kalium oder auch Calcium einhergehe und letztendlich in einer Knochenresorption resultiere (Kerstetter *et al.* 2005). Die Datenlage ist auch zu diesem Thema nicht eindeutig. Schwierigkeiten ergeben sich zuerst aus der Bestimmung der Calcium-Konzentrationen. Einige Studien verdeutlichen, wie schwer es ist, den wahren Verlust an Calcium zu determinieren und weisen darauf hin, dass hier oftmals Fehler entstehen. Beispielsweise beziehen sich die Studien vermehrt auf den Calciumgehalt im Urin, vernachlässigen aber die um das Zehnfache höheren Verluste über die Fäzes (Calvez *et al.* 2012). Zudem muss geklärt werden, aus welchen Quellen das Calcium stammt. Kerstetter *et al.* (2005) führten zu dieser Thematik eine Studie mit hoher Menge an Proteinen bzw. leicht erhöhter Proteinmenge und verschiedenen peroral oder intravenös verabreichten Calcium-Isotopen durch. Durch Bestimmung der verschiedenen Calcium-Konzentrationen im Urin konnten sie die Menge an Calcium ermitteln, die aus dem Knochengewebe stammt. Bei Probanden, die eine proteinreiche Diät erhielten, nahm die aus dem Knochengewebe stammende Calcium-Konzentration im Urin signifikant ab. Zudem wurde eine nicht-signifikante Reduktion des Knochenabbaus festgestellt. Limi-

<sup>32</sup>Hauptsächlich wird die vermehrte Säureproduktion durch Oxidation von schwefelhaltigen Aminosäuren (Darling *et al.* 2009) und Phosphoproteinen verursacht, wobei eine erhöhte Säureexkretion stärker mit tierischen Proteinen korreliert als mit pflanzlichen Proteinen oder beispielsweise Molke (Calvez *et al.* 2012).

tierungen dieser Studie sind die kleine Anzahl an Probanden (13 Frauen) und die kurze Zeitspanne von 24 Tagen Gesamtdauer, darunter 10 Tage der entsprechenden Diät, in denen keine zuverlässigen Aussagen über die Knochenstruktur getroffen werden können, da diese Ab- und Aufbauprozesse langwierig sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine erhöhte Calciumexkretion keinen Einfluss auf die Knochenresorption oder sogar positiven Einfluss durch Hemmung der Osteoklasten und Stimulierung der Osteoblasten hat (Calvez *et al.* 2012; Westerterp-Plantenga *et al.* 2009; Darling *et al.* 2009; Keogh und Clifton 2012). Ein potenzieller Mechanismus für die anabole Rolle im Knochenstoffwechsel könnte die Stimulierung des *insulin-like growth factor* sein, welcher wiederum die Osteoblasten aktiviert und zu einer Zunahme des Knochengewebes führt (Calvez *et al.* 2012). Einige Studien schlagen eine erhöhte intestinale Absorption von Calcium während einer proteinreichen Ernährung vor und erklären auf diese Weise die vermehrte Calciumexkretion ohne negative Beeinflussung der Knochenstruktur (Westerterp-Plantenga *et al.* 2009; Calvez *et al.* 2012).

Neben der Besorgnis über den Verlust an Knochengewebe, kommt der Niere besondere Aufmerksamkeit bei Proteinshakes zu. Steigt die Menge an Proteinen, die über die Nahrung zugeführt wird, an, so steigt ebenfalls die Menge an nitrogenen Abfallprodukten, die über den Urin ausgeschieden werden müssen. Daraus resultiert eine erhöhte Filtrationsleistung. Bei gesunden Probanden, die über einen langen Zeitraum bis zu 2,8 g Proteine/kg Körpergewicht am Tag zu sich nahmen, wurden keine schädlichen Nebenwirkungen festgestellt (Keller 2011). Die Vergrößerung der Niere stellt dementsprechend lediglich einen physiologischen Adaptionsmechanismus dar und ist nicht besorgniserregend (Halton und Hu 2004). Nicht nur die Zunahme des Nierengewebes und der Nierenleistung wurden näher untersucht, sondern auch der eventuell bestehende kausale Zusammenhang zwischen einer protein- und calciumreichen Ernährung und der Bildung von Nierensteinen. Das Überangebot an Calcium und die vermehrt gebildete Säure sind grundsätzlich als lithogen einzustufen. Bislang konnten Studien den Zusammenhang zwischen diesem Überangebot und der Bildung von Nephrolithen bei gesunden Probanden allerdings nicht bestätigen. Einige Studien kommen im Gegensatz dazu sogar zu dem Schluss, dass Calcium eine protektive Rolle (Heller 1999) bezüglich der Nierensteinbildung einnimmt und diese verhindert. So konnte in Studien festgestellt werden, dass die Menge an Oxalsäure, die über den Urin ausgeschieden wird, zunimmt, wenn weniger Calcium über die Nahrung aufgenommen wird. Ausschlaggebend für die anti-lithogenen Eigenschaften kann die Fähigkeit zur Ausbildung von Chelatkomplexen sein. Beispielsweise kann die intestinale Absorption der Oxalsäure gemindert werden (Heller 1999), wenn  $\text{Ca}^{2+}$ , als Zentralatom, mit dem Oxalat ( $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ) einen Chelatkomplex<sup>33</sup> bildet. Durch die Ausfällung des lithogenen Anions wird dessen

---

<sup>33</sup>Der Chelatligand Oxalat komplexiert das 2-wertige Zentralatom Calcium und bildet den schwerlöslichen Chelatkomplex, das Calciumoxalat. Somit steht die lithogene Säure der intestinalen Absorption in

Konzentration verringert und steht so für die Bildung der Steine nicht zur Verfügung. Dies ist durch eine verringerte Oxalatkonzentration im Urin messbar. Zudem wurde beobachtet, dass die intestinal absorbierte Menge an Calcium abnimmt, wenn über einen längeren Zeitraum höhere Konzentrationen an Calcium aufgenommen werden (Heller 1999).

#### 2.4.2.4.2 Diabetes mellitus und Proteinzufuhr

Eine häufig vorkommende Volkskrankheit ist Diabetes mellitus. Weltweit sind in etwa 347 Millionen Menschen an ihr erkrankt. Der größte Anteil, 90 %, geht auf den Diabetes mellitus Typ 2 zurück (WHO 2013). Dass diese Stoffwechselkrankheit weit verbreitet ist, wird auch im Apothekenalltag deutlich. Zum einen in der beratungsintensiven Betreuung der Patienten mit insulinpflichtiger Medikation, zum anderen fällt die hohe Anzahl oraler Antidiabetika auf, die mittlerweile verschrieben werden; oftmals in Kombination mit anderen Medikamenten, wie Antihypertonika oder HMG-CoA-Reduktasehemmern. Ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt sich in vielen Fällen aufgrund von Übergewicht und daraus resultierender Insulinsresistenz. Studien beschreiben, dass in etwa 55 % der Fälle, Übergewicht als mitverantwortlich anzusehen ist (Olokoba *et al.* 2012). Aufgrund dieser Beobachtung werden einem Typ 2 Diabetiker bei Diagnosestellung nicht zwangsläufig als erste Maßnahme Antidiabetika verschrieben, sondern oftmals geraten, Gewicht abzunehmen. Eine Ernährungsumstellung und gesteigerte körperliche Aktivität können dazu führen, dass der Glucosespiegel in einem ausreichenden Maße absinkt, sodass eine medikamentöse Therapie nicht eingeleitet werden muss (Keogh und Clifton 2012). Dementsprechend lauten die Empfehlungen der *Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes*, dass zunächst eine Gewichtsabnahme von etwa 10 % des Ausgangsgewichts angestrebt werden sollte. Dies führt in vielen Fällen bereits zu einer Normalisierung der Glucose- und Serumlipidspiegel sowie des Blutdrucks (Toeller *et al.* 2004). Ein Review von Aucott (2008) fasst zusammen, dass Typ 2 Diabetiker, die an Gewicht abnahmen, ihr Mortalitätsrisiko um 25 % senken konnten. Größte Erfolge waren bei einer Gewichtsabnahme zwischen 9 kg und 13 kg zu verzeichnen.

Da Nierenschäden besonders häufig im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild Diabetes mellitus auftreten, wird in den entsprechenden Leitlinien auch gesondert auf die Thematik der Proteinzufuhr eingegangen. Sowohl Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 1 als auch vom Typ 2 können Nephropathien entwickeln. In den Leitlinien wird zwischen Patienten mit und ohne Mikroalbuminurie als erstes Anzeichen einer Nierenschädigung unterschieden. Liegen noch keine Anzeichen einer Nephropathie vor, so können 10 bis 20 % der Gesamtenergie in Form von Proteinen zu sich genommen werden. Wenn hingegen bereits von einer manifesten Nephropathie bei Typ 1 Diabetikern gesprochen wird, so sollte eine Reduktion der Proteinzufuhr auf 0,8 g/kg Körpergewicht am Tag erfolgen (Keller 2011).

---

geringerer Menge zur Verfügung.

Dies entspricht, wie zuvor erläutert, lediglich der generellen Empfehlung der DGE für das Erwachsenenalter (Przyrembel 2012). Um keine Mangelerscheinungen zu entwickeln, muss während einer Reduktion darauf geachtet werden, dass eine Mindestzufuhr von 0,6 g/kg Körpergewicht gewährleistet wird (Toeller *et al.* 2004).

#### **2.4.2.4.3 Beurteilung durch Fachgesellschaften**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Befürchtungen bezüglich einer Knochenresorption oder pathologischer Nierenveränderungen unter einer proteinreichen Ernährung bzw. unter Verwendung von Mahlzeitenersatzprodukten bis jetzt nicht bestätigt, sondern teilweise ins Gegenteil umgekehrt werden konnten. Bei gesunden Personen ist dementsprechend eine tägliche Proteinzufuhr von bis 1,5 g/kg Körpergewicht als sicher anzusehen, während Diabetiker mit einer manifesten Nephropathie den Empfehlungen der DGE oder DDG folgen sollten und eine Reduktion der Proteinaufnahme auf max. 0,8 g/kg Körpergewicht vornehmen sollten (Toeller *et al.* 2004; Przyrembel 2012).

In der Leitlinie zur Therapie und Prävention der Adipositas sprechen die Fachgesellschaften ebenfalls eine Empfehlung für den Einsatz der Mahlzeitenersatzprodukte als Mittel der Formula-Diät für bestimmte Patientengruppen aus. Die Anwendung sollte zeitlich begrenzt<sup>34</sup>, stattfinden. Außerdem sollte, je nach angestrebtem Kaloriendefizit, ein Arzt in die Diät einbezogen werden. Gerade für den initialen Gewichtsverlust stellen die Mahlzeitenersatzprodukte eine wirksame Methode dar. Sie sind demnach Mittel der Wahl für Patienten, die innerhalb kurzer Zeit eine größere Menge Körpergewicht verlieren müssen. Dies sind oftmals Personen mit einem besonders hohen BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup>. Die Gesellschaften betonen, dass auf eine ausreichend große Trinkmenge von 2,5 Litern während der Diät geachtet werden muss (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 46, 49).

Und obwohl widersprüchliche Studienergebnisse bezüglich der Calcium-Zufuhr existieren, empfiehlt sich eine Orientierung an dem D-A-CH-Referenzwert von 1000 mg ab einem Alter von 19 Jahren (Deutsche Gesellschaft für Ernährung *et al.* 2013). Um die Befürchtungen einer säurebedingten Knochenresorption weiter zu entschärfen, wird die erhöhte Aufnahme von Früchten und Gemüse empfohlen. So wird durch den Verzehr alkalireicher Lebensmittel die Säure neutralisiert (Keller 2011).

### **2.4.3 Einfluss und Nutzen von körperlicher Aktivität**

Dieser Abschnitt beschreibt, welchen Beitrag körperliche Aktivität in der Prävention und Therapie von Übergewicht und Adipositas leisten kann. Zunächst werden Ergebnisse einiger Studien vorgestellt, die den Einsatz unterschiedlicher Interventionsprogramme vergleichen.

---

<sup>34</sup>Eine ausschließliche Ernährung auf Basis von Mahlzeitenersatzprodukten sollte nicht länger als 12 Wochen durchgeführt werden.

Dabei werden Vor- aber auch mögliche Nachteile einer Gewichtsreduktion diskutiert. Anschließend wird dargelegt, welchen zeitlichen Rahmen das Bewegungsprogramm für Kinder und Erwachsene einnehmen sollte und welche Aktivitäten besonders geeignet sind.

#### 2.4.3.1 Sport als Mittel zur Gewichtsreduktion

Eine Meta-Analyse von Schwingshackl und Hoffmann (2013) untersuchte, ob bestimmte Diätformen anderen überlegen sind. Dabei wurde der Einfluss auf Parameter wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, Fettgewebe und BMI beschrieben. In den Studien wurden mehrere Methoden hinsichtlich einer erfolgreichen Gewichtsreduktion untersucht. Entweder wurden *ausschließlich* die Essgewohnheiten umgestellt oder Sport betrieben<sup>35</sup> oder aber beide Methoden kombiniert. Eine Kombination aus Umstellung der Essgewohnheiten und vermehrter körperlicher Aktivität führte zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichtes gegenüber reiner Ernährungsumstellung oder Aktivitätssteigerung. Sowohl der BMI als auch das Fettgewebe wurden reduziert. Ebenfalls positiv beeinflusst wurden der Blutdruck und die Blutfettwerte. Bei der Gegenüberstellung von ausschließlicher Diät und Sportprogramm, schnitt die Ernährungsumstellung besser ab. Auf lange Sicht (ab 12 Monaten) fällt die Gewichtsreduktion hingegen größer aus, wenn zusätzlich Sport getrieben wird (Johns *et al.* 2014).

In einer Meta-Analyse von Peirson *et al.* (2014) wurden ebenfalls verschiedene Diätformen miteinander verglichen. Zum einen eine Ernährungsumstellung und/oder Bewegungsprogramm, zum anderen eine Verhaltenstherapie mit Einnahme von Orlistat oder Metformin. Die Studien wurden placebokontrolliert durchgeführt. Die Interventionsprogramme führten zu signifikant höheren Gewichtsverlusten. Eine Ernährungsumstellung war der ausschließlichen körperlichen Aktivität abermals überlegen. Durch die Arzneimiteleinahme wurde kein signifikanter Unterschied in der Gewichtsreduktion erzielt. Nebenwirkungen wurden in dieser Gruppe häufiger beobachtet, diese waren jedoch zumeist nicht schwerwiegend.

Eine Normalisierung des Körpergewichtes, gerade für Personen mit starkem Übergewicht, wird grundlegend befürwortet und empfohlen. In diesem Zusammenhang wird besonders häufig von Diabetes mellitus Typ 2 Patienten gesprochen. Für Personen mit gestörter Glucosetoleranz bedeutet die Gewichtsreduktion von einem Kilogramm Körpergewicht bereits eine Reduktion von 16 % für das Risiko einer Manifestation der Stoffwechselerkrankung (Peirson *et al.* 2014). Es gibt jedoch auch ein Phänomen, das sogenannte Adipositas-Paradoxon, bei dem Personen mit Übergewicht bessere Überlebenschancen als Normalgewichtige haben. Bei adipösen Patienten mit einer Herzinsuffizienz wurde ein vergleichbares

---

<sup>35</sup>Hierbei ist in erster Linie Ausdauersport gemeint.

oder verringertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen beobachtet. Der detaillierte Mechanismus ist bislang nicht klar, Vermutungen legen beispielsweise eine verringerte sympathomimetische Aktivität nahe (Farré *et al.* 2014). Aus den Beobachtungen resultieren Annahmen wie die, dass der Organismus von einer Gewichtsabnahme mindestens bis zu dem Zeitpunkt profitiert, wo sich eine Erkrankung manifestiert. Somit können zahlreich angesprochene Gesundheitsparameter positiv beeinflusst werden und die Erkrankung tritt unter Umständen gar nicht auf (Brown und Kuk 2014).

Durch eine Ernährungsumstellung in Kombination mit einem Bewegungsprogramm profitieren langfristig die Blutwerte und Organe. Der direkte Nutzen besteht aus dem erhöhten Energieverbrauch. Der verringerte Appetit im Anschluss einer intensiven Sporteinheit zählt ebenfalls zu den direkten Nutzen von körperlicher Aktivität. Verantwortlich sind Interaktionen mit den angesprochenen Hormonen, insbesondere mit PYY (Howe *et al.* 2014). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vorteile einer Gewichtsreduktion den Nachteilen überwiegen. Dementsprechend ist es auch weiterhin sinnvoll, dass übergewichtige Menschen abnehmen. Ausdauersport ist ein wichtiges Instrument in der Gewichtsreduktion. Er allein ist einer Ernährungsumstellung jedoch unterlegen, sodass eine Kombination der beiden Methoden empfohlen werden sollte.

#### **2.4.3.2 Empfehlungen zur Intensität des Bewegungsprogrammes**

Das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) arbeitet mit der Gesundheitsbehörde in Großbritannien zusammen. NICE spricht nationale Empfehlungen aus und veröffentlicht Richtlinien, mit Bedeutung für das Gesundheits- und Sozialsystem. Für die Gewichtsreduktion von Erwachsenen empfiehlt das Institut eine mäßige körperliche Bewegung von wenigstens 30 Minuten an mindestens fünf Tagen in der Woche. Für die Prävention von Adipositas werden 45 bis 60 Minuten pro Tag vorgeschlagen. Personen, die bereits Gewicht reduzieren konnten, sollen 60 bis 90 Minuten körperliche Aktivität pro Tag einplanen, um eine erneute Gewichtszunahme zu verhindern. Auch in Fällen, in denen durch gesteigerte oder regelmäßige Bewegung kein Gewichtsverlust erzielt werden kann, soll diese mindestens beibehalten werden. Auf diese Weise werden gesundheitliche Parameter wie z. B. der Blutdruck dennoch positiv beeinflusst.

Kinder und Jugendliche sollen dazu angehalten werden, sitzende Tätigkeiten, wie Fernsehschauen oder Computerspielen zu reduzieren und stattdessen Sport zu treiben. Mindestens 60 Minuten mäßiger bis intensiver Sport täglich werden empfohlen. Besteht bereits Übergewicht, so muss die Dauer des Bewegungsprogramm nach oben korrigiert werden (NICE 2014).

Eine ähnliche zeitliche Dimension wird auch in der interdisziplinären Leitlinie zur Prä-

vention und Therapie der Adipositas angegeben. Durch ein Sportprogramm von mindestens 150 bis 200 Minuten pro Woche kann ein kalorisches Defizit von etwa 1200 bis 1800 kcal pro Woche erzeugt werden (siehe 3.3.3) (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014). Grundsätzlich kommen Tätigkeiten in Frage, die gut in den Alltag integriert werden können. Gerade für Kinder und Jugendliche bieten sich Mannschaftssportarten an, da die Motivation und Regelmäßigkeit auf diese Weise gesteigert werden können. Ansonsten reichen die Empfehlungen von Treppensteigen über schnellere Spaziergänge bis hin zu Radfahren (NICE 2014).

# Kapitel 3

## Empirische Studie

Im Folgenden werden zunächst die Problemstellung und Zielsetzung der empirischen Studie vorgestellt (siehe 3.1) sowie das methodische Vorgehen erläutert (siehe 3.2). Anschließend werden die Ergebnisse der Umfrage detailliert dargestellt und diese unter Zuhilfenahme der aktuellen Literatur reflektiert (siehe 3.3.3). In Abschnitt 3.3.4 folgen gesonderte Berechnungen zum BMI.

### 3.1 Problemformulierung und Zielsetzung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Problematik Übergewicht eingehend geschildert und die Behandlungsmöglichkeiten in Form der unterschiedlichen Produkte aufgezeigt, die den fast 21.000 öffentlichen Apotheken (Statista 2014b) in Deutschland zur Verfügung stehen. Besonderes Augenmerk liegt dabei stets auf dem Alleinstellungsmerkmal des Apothekenpersonals, Interaktionen zwischen Arzneimitteln und einer geplanten Diät zu erkennen und die Kunden daraufhin diesbezüglich zu beraten. Zudem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Zahl der öffentlichen Apotheken stetig sinkt und diese Dienstleistung auch als ein Mittel zur Differenzierung angesehen werden kann.

Primäres Ziel dieser Untersuchung ist es, zunächst Daten zu gewinnen und daraus Handlungsempfehlungen für öffentliche Apotheken abzuleiten, die es ermöglichen, Übergewicht in Deutschland effektiver zu bekämpfen und somit zum einen die Lebensqualität des Einzelnen zu verbessern und darüber hinaus, die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem zu verringern. Um dieses Ziel langfristig erreichen zu können wurde im Rahmen dieser Arbeit eine empirische Untersuchung durchgeführt. Durch die Befragung soll die aktuelle Rolle der Apotheke in der Adipositas-Therapie untersucht werden. Für diesen Zweck ist von Interesse, wer überhaupt eine Apotheke mit dem Anliegen der Gewichtsreduktion betritt und wie diese Kunden auf die Apotheke als Ansprechpartner aufmerksam wurden. Wurden Patienten beispielsweise von Fachpersonal (Ärzte oder Ernährungsberater) an die Apotheke verwiesen? Kommen lediglich bestimmte Altersgruppen in die Apotheke? Der

Informationsgewinn aus Betrachtung der Kundenstruktur, insbesondere hinsichtlich der Geschlechter- und Altersverteilung, soll dazu dienen, die Handlungsempfehlungen abzuleiten. Diese sollen aufzeigen, wie ein größeres Patientenkollektiv erreicht werden kann und welche Methoden dafür geeignet sind.

## **3.2 Methodisches Vorgehen**

Bei der Auswahl der Vorgehensweise müssen einige Punkte berücksichtigt werden. Zum einen muss eine ausreichend gründliche Anamnese der Kunden gewährleistet werden, zum anderen soll diese auf einem möglichst einheitlichen Niveau erfolgen. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wird die Entscheidung für die gewählte Erhebungsmethode begründet sowie das Erhebungsdesign detailliert vorgestellt. Das Vorgehen bei der Datenerhebung wird erläutert und daraufhin die Verarbeitung der Daten und die Analyse beschrieben.

### **3.2.1 Erhebungsmethode**

In dieser empirischen Untersuchung wurde ein Fragebogen als Erhebungsmethode gewählt. Es sollten möglichst viele Kunden in verschiedenen Apotheken zu dem Thema Adipositas befragt werden. Durch einen vorgegebenen Fragebogen hatten auch Kollegen ohne besonderes Hintergrundwissen die Möglichkeit, Personen zu interviewen. Zudem konnte dem Kunden vorab eine ungefähre zeitliche Dimension der Befragung mitgeteilt und die Studie parallel an mehreren Orten durchgeführt werden.

Der Aufbau eines Fragebogens orientiert sich an verschiedenen Forschungsansätzen. Grundlegend wird zwischen der qualitativen und quantitativen Forschung unterschieden. In der qualitativen Forschung wird „aus den beobachteten Einzelfällen (...) induktiv auf allgemeingültige Theorien geschlossen“ (Mayer 2006, S. 23). Die Aufstellung der Theorien wird mittels Durchführung empirischer Studien erreicht, der Ablauf der Untersuchungen folgt allerdings keinen so starren und festgelegten Mustern wie es in der quantitativen Forschung der Fall ist. In letzterer kommen standardisierte Verfahren zum Einsatz. Zu Beginn der Forschungsarbeit wird eine Hypothese aufgestellt. Diese (Arbeits-)Hypothese, z. B. „Das Medikament x wirkt besser als das Medikament y“ wird zu einer Null-Hypothese umformuliert: „Das Medikament x wirkt nicht besser als das Medikament y“. In dieser Formulierung wird kein Zusammenhang, Effekt oder ähnliches angenommen. Die Null-Hypothese wird im Verlauf der Studie der Falsifikation ausgesetzt. Kann die Null-Hypothese am Ende widerlegt werden, so wird die eigentliche (Arbeits-)Hypothese als erwiesen betrachtet. Entgegen der qualitativen Forschung werden allgemeingültige Aussagen getroffen, deren Übereinstimmung mit der Realität durch empirische Studien belegt werden. Die Studien liefern Datensätze, die statistisch ausgewertet und auf Gesetzmäßigkeiten überprüft werden. Der „Schluss vom Generellen zum Speziellen“ (Mayer 2006, S. 18) wird durch die Deduktion

beschrieben. Eine strikte Trennung der beiden Forschungsansätze wird heutzutage nicht mehr vorgenommen. Oftmals werden vielmehr beide Verfahren eingesetzt, da auf diese Weise eine Vertiefung oder Ergänzung des Forschungsthemas erreicht werden kann (Mayer 2006).

Das Erhebungsdesign dieser Untersuchung integriert sowohl die quantitative als auch die qualitative Methodik. Es wird ein standardisierter Fragebogen eingesetzt, der gewährleistet, dass die Befragung einer einheitlichen Linie folgt und einen potentiellen Interviewer-Bias vermeidet. Quantitative Forschung hat das Ziel, von einer möglichst großen Stichprobe zahlenmäßige Ausprägungen zu erfassen, miteinander in Beziehung zu setzen, um statistische Analysen durchzuführen und letztendlich Aussagen über Gesetzmäßigkeiten und Zusammenhänge treffen zu können. Die geschlossenen Fragen des Fragebogens sind ein Instrument der quantitativen Methodik. Voraussetzung für den Einsatz dieses Fragetyps ist, dass alle Antwortmöglichkeiten bekannt sein müssen. Auch sollten geschlossene Fragen nur dann eingesetzt werden, wenn die Anzahl der Antwortmöglichkeiten begrenzt und überschaubar ist (Mayer 2006, S.90). Der Befragte kann entweder nur eine Antwort geben (Einfachnennung) oder er hat die Möglichkeit, mehrere Antworten zu geben (Mehrfachnennung) (Porst 2011, S. 52). Ein großer Vorteil besteht in dem geringen (Zeit-)Aufwand bei der Auswertung geschlossener Fragen in Relation zu offenen Fragen (Schumann 2006). Nachteilig kann ein geringerer Informationsgewinn sein. Offene Frageformate eruieren qualitative Daten. Sie ermöglichen ein breites Antwortspektrum und hohe Flexibilität für den Befragten. Nachteilig ist ein hoher Aufwand bei ihrer Auswertung. Außerdem können Schwierigkeiten in der Artikulierung des Befragten auftreten. Der Interviewer muss darüber hinaus in der Lage sein, die Worte zügig und inhaltlich korrekt aufzuschreiben (Porst 2011, S. 55 f.).

Tendenziell wird die quantitative Methodik in dieser Arbeit stärker eingesetzt, um ein generelles Bild der abnehmwilligen Kundschaft aber auch der öffentlichen Apotheke an sich zu erhalten. Die qualitative Vorgehensweise wird an Stellen sichtbar, in denen Feedback der Kunden erwünscht ist, welches Relevanz für das *Qualitätsmanagementsystem* (QMS) der einzelnen Apotheke haben kann (siehe Frage 22).

### 3.2.2 Fragebogenentwicklung und Durchführung

Bei der Konstruktion und Formulierung eines Fragebogens müssen bestimmte Richtlinien befolgt werden. Die Fragen werden je nach Befragungskollektiv formuliert. In diesem Fall wurde der Fragebogen so konzipiert, dass er möglichst wenige Fachbegriffe beinhaltet und leicht verständlich war. Generell sollte berücksichtigt werden, keine doppelten Negationen zu benutzen, die Fragen möglichst kurz und konkret zu halten und Suggestivfragen zu vermeiden (Kallus 2010; Schumann 2006). Im Anhang (Abbildung A.1) befindet sich eine Kopie des Fragebogens. Um mögliche Verständnisprobleme zu eruieren wurde ein Pretest durchgeführt. Die ersten 12 Interviews wurden mit besonderem Augenmerk darauf ausge-

führt, ob der Kunde Schwierigkeiten bei der Beantwortung hatte, weil er etwa Fachbegriffe nicht verstand oder Formulierungen unklar waren. Außerdem wurden Anregungen der Mitarbeiter berücksichtigt und der Fragebogen daraufhin noch einmal überarbeitet. Lediglich zwei Positionen wurden nach dem Pretest optimiert. Zum einen wurde in der zweiten Frage ein Textfeld eingefügt, um das Produkt, nach dem der Teilnehmer fragt, benennen zu können (während der ersten 12 Fragebögen wurde das Produkt dennoch vermerkt, sodass es mit in die Auswertung einbezogen werden konnte), zum anderen wurde die Angabe „Alter“ in Frage sechs in „Lebensjahr“ umformuliert. Neben der Verständlichkeit müssen grundlegende Einflussfaktoren auf die Befragung berücksichtigt werden. Sie werden unter der Bezeichnung „Erhebungseffekte“ (Reaktivität) zusammengefasst und beschreiben ein Antwortverhalten, das nicht den realen Bewertungen, Kenntnissen oder Verhaltensweisen entspricht und auf diese Weise zu Verzerrungen (Bias) führt. Darunter fallen zunächst die „Instrumenteneffekte“, also der Einfluss, der vom Erhebungsinstrument an sich ausgeht. Dies können Frageformulierungen sein, die den Befragten in eine bestimmte Richtung lenken, beispielsweise Suggestivfragen. Der Interviewer kann ebenfalls Einfluss auf die Beantwortung nehmen, in dem er Fragen nicht vollständig vorliest oder umformuliert. In dieser Erhebung wurden die Interviews in unterschiedlichen Apotheken durchgeführt, die gebeten wurden, die Fragen der Reihe nach und originalgetreu mit dem Kunden durchzugehen. Allein das Alter des Interviewers kann schon einen Einfluss ausüben. Befragte halten sich eventuell bei der Beantwortung von Fragen mehr oder weniger zurück, je nachdem, wer ihnen gegenüber sitzt (Porst 2011). Einen weiteren Einfluss auf die Beantwortung kann die *social desirability* nehmen. Dieser Effekt, der „Befragteneffekt“, tritt häufig bei heiklen Fragen auf, in denen der Befragte so antwortet, wie es seiner Meinung nach sozial erwünscht ist. Gerade bei dem Thema Übergewicht muss dies berücksichtigt werden (Porst 2011, S. 27). Gewisse Effekte lassen sich nicht vermeiden. Während der Fragebogenentwicklung wurde allerdings darauf geachtet, dass diese so gering wie möglich ausfallen.

In der Einleitung des Fragebogens wird kurz auf den Nutzen für die Apotheke und für den Teilnehmer, nämlich einen Informationsgewinn über die persönlichen Bedürfnisse der Kunden zum Zweck der Optimierung des Apothekenangebots, eingegangen. Außerdem wird Anonymität zugesichert (Kallus 2010, S. 84). Der Fragebogen umfasst 5 Seiten mit 22 Fragen, die in zwei Themenblöcke (A und B) unterteilt wurden. Zunächst werden 15 *Fragen zur Gesundheit* gestellt, an die sich 7 *Fragen zur Person* anschließen. Es kommen sowohl offene, geschlossene als auch halboffene Fragen zum Einsatz. Der Einsatz von offenen und geschlossenen Fragen wurde bereits erläutert, bei den halboffenen Fragen oder Hybridfragen gibt es vorgegebene Antwortmöglichkeiten, die durch ein zusätzliches Feld, oftmals „Sonstiges“, ergänzt werden (Porst 2011, S. 55). Dieses Feld ermöglicht eine freie Texteingabe und beugt dem Auslassen von Antwortkategorien vor. Sie gibt dem Befragten zudem die Möglichkeit, frei zu antworten, wenn er sich nicht mit einer vorgegeben Antwort

identifizieren kann (siehe Frage 15). Am Ende der Befragung wird für die Mithilfe gedankt. Als Dankeschön wird zudem ein Gutschein über 3 Euro ausgehändigt, der beim nächsten Einkauf auf alle „Nichtarzneimittel“ eingelöst werden kann. Dieser Gutschein befindet sich auf einem Handzettel (siehe Anhang, Abbildung A.2). Neben dem Gutschein dient der Zettel dem persönlichen Informationsgewinn der Teilnehmer. In der 10. Frage des Fragebogens erkundigt sich der Interviewer nach dem BMI. Dieser wird während des Interviews eingetragen bzw. berechnet und je nach Wunsch auf dem Zettel vermerkt. Datum, Gewicht, Körperlänge und BMI befinden sich im oberen Bereich des Handzettels. Diese Informationen können entlang der Markierungslinie abgetrennt werden, sodass beim Einkauf nur der Gutschein abgegeben werden muss.

Das Thema Übergewicht ist ein sensibles Thema. Nicht jeder Kunde wurde bei Betreten der Apotheke, darauf angesprochen wurde, ob er bereits eine Diät gemacht hat oder zurzeit gerne abnehmen möchte. Es wurden genau die Personen angesprochen, die sich entweder direkt an das pharmazeutische Personal mit der Bitte um Beratung zu diesem Thema wandten, Produkte diesbezüglich kauften oder aber Rezepte mit verschriebenen Antiadiposita vorlegten. Durchgeführt wurde das Interview von pharmazeutischem Fachpersonal, in diesem Fall waren dies pharmazeutisch-technische Assistenten (PTA) und Apotheker. Das Interview fand in einem separaten Beratungsraum statt, sowohl außer Hörweite anderer Kunden als auch anderer Kollegen.

### 3.2.3 Auswertung der Daten

Die deskriptive und analytische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Software-Programme *Microsoft Office Excel 2007* und *IBM SPSS Statistics 21* durchgeführt. Um die erhobenen Daten aus der Umfrage in IBM SPSS Statistics 21 nutzen zu können, wurden sie zunächst in Microsoft Office Excel 2007 eingegeben und aufbereitet. Es entstand ein sogenannter Kodeplan mit dem Ziel, die erhobenen Informationen als Zahlen zu erfassen. In der angelegten Tabelle wurde somit jeder Zeile ein Fragebogen zugeordnet. In der ersten Spalte wurden die durchnummerierten Fragebögen aufgelistet, in den folgenden Spalten wurden die einzelnen Merkmale bzw. Variablen (z. B. Adipositas, Hypertonie etc. aus Frage 1) angeordnet. Da nicht jede Frage nur ein Merkmal eruiert, wie es beispielsweise der Fall in der Geschlechtsfrage ist, entspricht eine Spalte nicht zwangsläufig auch einer Frage. Grundsätzlich muss geklärt werden, welche Art von Daten erhoben wird und wie diese zu interpretieren sind. Die einzelnen Merkmalsausprägungen werden mit Hilfe einer Skala numerisch wiedergegeben. Je nachdem, welche Unterschiede zwischen den einzelnen Zahlen bestehen, werden die Ausprägungen entsprechenden Skalenniveaus zugeordnet (Kallus 2010, S. 68). Eine erste grobe Unterteilung sieht dabei die Abgrenzung von metrischen oder auch quantitativen Daten von nicht-metrischen bzw. qualitativen Daten vor. Unter den metrischen Daten, bei denen die einzelnen Merkmalsausprägungen unter-

einander gleichgroße Abstände aufweisen, kann ferner zwischen verhältnisskalierten und intervallskalierten Merkmalen unterschieden werden. Verhältnisskalierte Merkmale verfügen im Gegensatz zu intervallskalierten Merkmalen (z. B. Temperatur in Grad Celcius) über einen realen Nullpunkt (z. B. Preis). Die nicht-metrischen Daten werden weiter unterteilt in ordinale und nominale Merkmale. Ordinale Variablen stehen in einer Ordnungsbeziehung (z. B. Schulnoten) zueinander. Die verschiedenen Ausprägungen werden oftmals durch Zahlen geordnet (z. B. Schulnote 1 bis 6), aber auch Antwortmöglichkeiten wie „größer, kleiner, stimme voll zu, stimme weniger zu“ sind ordinalskalierte Variablen. Im Fall der nominalen Variablen kann keine eindeutige Anordnung der einzelnen Ausprägungen vorgenommen werden. Ein Beispiel für nominalskalierte Merkmale ist das Geschlecht (Duller 2013, S. 12 f.; Toutenburg und Heumann 2006, S. 4). Nach Eingabe aller Daten fand die Aufbereitung statt. Die Antworten aller offenen Antwortformate wurden in maximal sieben Kategorien eingeordnet. Alle Merkmalsausprägungen wurden nach ihren Häufigkeiten ausgewertet. Zur Veranschaulichung und besseren Vergleichbarkeit wurden gegebenenfalls Tabellen und Grafiken erstellt.

### **3.3 Dokumentation und Ergebnisse der Befragung**

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Erhebung dargestellt. Anfänglich wird eine kurze Dokumentation und Protokollierung der Befragung herausgearbeitet. Darauf folgt die Vorstellung der Stichprobe und ihrer erhobenen Merkmale. Hierauf schließen sich die Hauptergebnisse an. Insgesamt werden sowohl Resultate der offenen und geschlossenen Antwortformate als auch der Mehrfachantworten betrachtet und die Kernaussagen herausgestellt. Die Ergebnisse von offenen Frageformaten unterliegen häufig Kategorisierungen. Diese sind aufgrund der besseren Nachvollziehbarkeit in Form von Mindmaps aufgeführt. Da nicht alle Teilnehmer jede Frage beantwortet haben bzw. teilweise Antworten nicht gezählt werden konnten, wird mit  $n = x$  angegeben, wie viele der Befragten gültige Angaben machten.

#### **3.3.1 Dokumentation und Protokollierung der Befragung**

Insgesamt wurden 126 Befragungen im Zeitraum vom 29.10.2012 bis zum 10.09.2013 durchgeführt. Die Umfrage fand innerhalb der regulären Öffnungszeiten jeweils von Montag bis Samstag statt. Der Pretest bestand aus 12 Fragebögen und lief bis zum 08.01.2013. Die Interviews wurden in mehreren Partnerapotheken aus Verl (Kreis Gütersloh), Paderborn und Salzkotten (Kreis Paderborn) geführt. Der größte Anteil der Befragungen fand in Verl mit 100 ausgefüllten Bögen statt. In Paderborn wurden insgesamt 21 Personen befragt und in Salzkotten fünf.

### 3.3.2 Vorstellung der Stichprobe

Von den 126 Teilnehmern waren 116 (92,1 %) weiblich und 10 (7,9 %) männlich. Der jüngste Befragte war 17, der älteste 83 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug knapp 45 Jahre (MW = 44,7, SD = 14,91, Median: 45). Abbildung 3.1 stellt dar, in welchem Umfang die verschiedenen Altersgruppen bei der Umfrage vertreten waren. Um im weiteren Verlauf der Auswertung möglichst differenzierte Aussagen über die einzelnen Altersgruppen treffen zu können, wurde eine Unterteilung in sechs Klassen vorgenommen. 11,9 % waren maximal 25 Jahre alt, darauf folgen 17,5 %, die zwischen 26 und 35 Jahre alt waren, 23 % waren zwischen 36 und 45 Jahre alt, 25,4 % zwischen 46 und 55 Jahren, 12,7 % zwischen 56 und 65 Jahren und die restlichen 9,5 % waren über 66 Jahre alt. 23 Befragte (18,3 %) gaben einen Migrationshintergrund an. Von ihnen stammen elf gebürtig aus Russland, drei aus Polen, zwei aus der ehemaligen UdSSR und jeweils einer aus Indien, dem Kosovo, der Mongolei, der Türkei, Kasachstan, Schlesien und Usbekistan.

Um Aussagen zur Repräsentativität treffen zu können, wurde die Altersverteilung der Studienteilnehmer mit denen der Einwohner in Ostwestfalen-Lippe verglichen und in Abbildung 3.2 dargestellt. Herausgegriffen wurden die Altersgruppen, die in der Apotheke angetroffen werden und als Teilnehmer in Frage kommen. Dementsprechend sind Daten ab dem 16. Lebensjahr abgebildet worden. Die grobe Verteilung der Altersgruppen kann als repräsentativ angenommen werden, allerdings nicht die Geschlechterverteilung mit lediglich 7,9 % männlichen Studienteilnehmern.

### 3.3.3 Ergebnisse der Befragung

Nachdem die soziodemographischen Ergebnisse bereits vorgestellt wurden, wird im Folgenden jede Frage des Interviews der Reihe nach beschrieben.

**Frage 1: Wurde bei Ihnen jemals eine der folgenden Erkrankungen durch den Arzt festgestellt?** (Mehrfachantworten möglich)

- starkes Übergewicht (Adipositas)
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Diabetes mellitus Typ 2 (Zuckerkrankheit)
- Fettstoffwechselstörungen (hohe Blutfette)
- Gallensteinleiden
- Gelenkbeschwerden
- Herzinfarkt
- Gicht
- keine der genannten Erkrankungen bekannt

Alle 126 Teilnehmer beantworteten diese Frage. 78 Personen (61,9 %) erhielten bisher

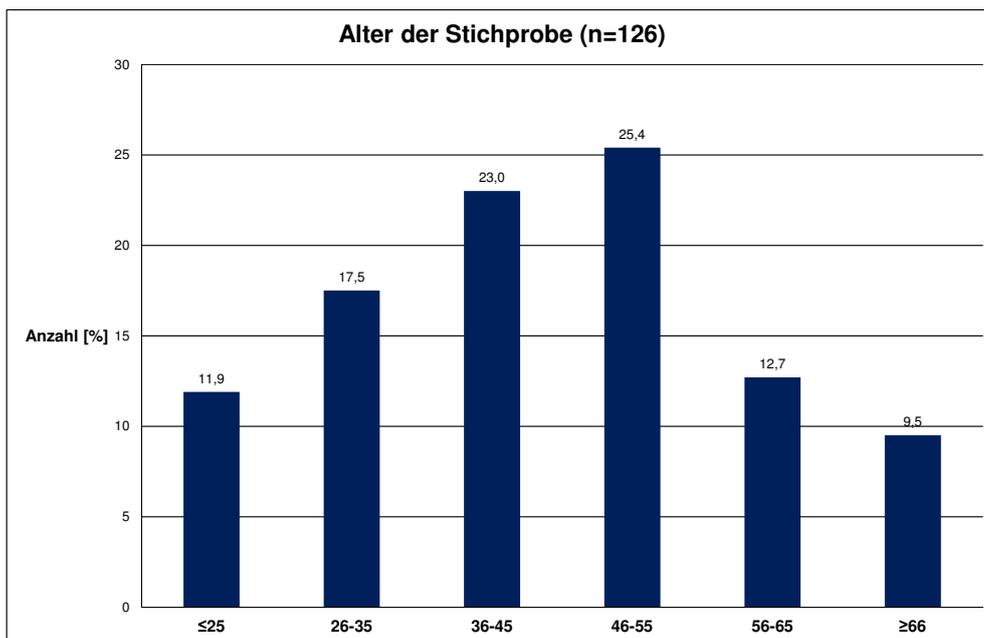


Abbildung 3.1: **Prozentuale Verteilung der Stichprobe nach Altersgruppen; n = 126.**

Die Abbildung zeigt eine Normalverteilung der Altersstruktur an; zusätzlich wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test ( $= 0,650$ ) auf Normalverteilung durchgeführt. Das empirisch ermittelte Signifikanzniveau von  $p = 0,791$  liegt über dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ . Es besteht dementsprechend kein Anlass zur Verwerfung der Annahme einer Normalverteilung. (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

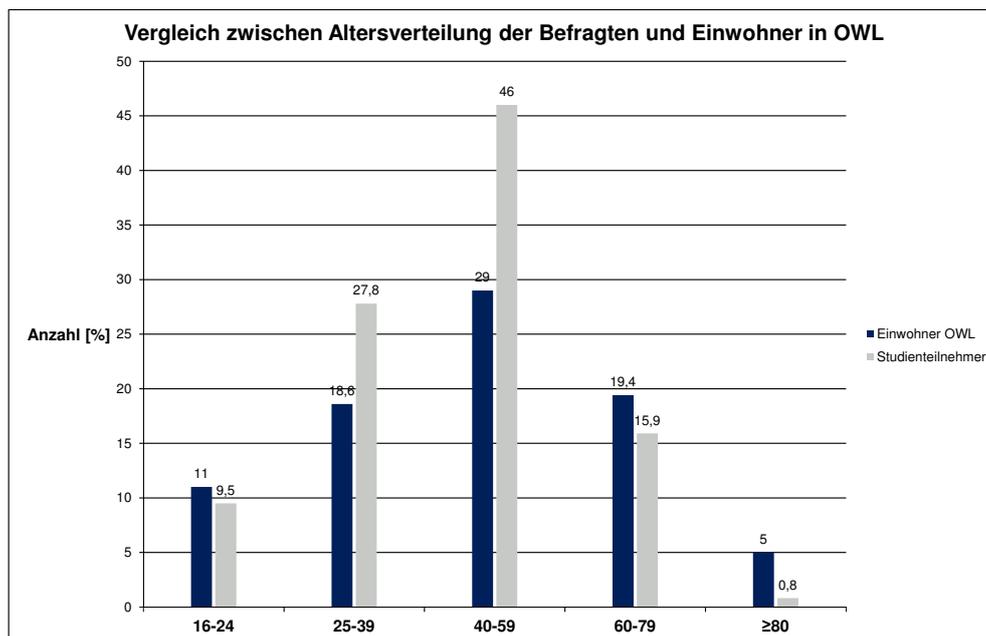


Abbildung 3.2: **Prozentuale Verteilung der Altersgruppen von den Studienteilnehmern im Vergleich zu den Einwohnern von Ostwestfalen-Lippe mit Stand vom 01.01.2008; n = 126.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung und Daten der Bezirksregierung Detmold (2010): „Bevölkerungsentwicklung in Ostwestfalen-Lippe bis zum Jahr 2030“)

keine ärztliche Diagnose über *Adipositas*, *Hypertonie*, *Diabetes mellitus Typ 2*, *Dyslipidämie*, *Gallensteinleiden*, *Gelenkbeschwerden*, *Herzinfarkt* oder *Hyperurikämie*. Die Diagnosen gehen demnach auf die verbleibenden 48 Teilnehmer (38,1 %) zurück. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen im Vergleich zu den 126 Befragten sehen wie folgt aus:

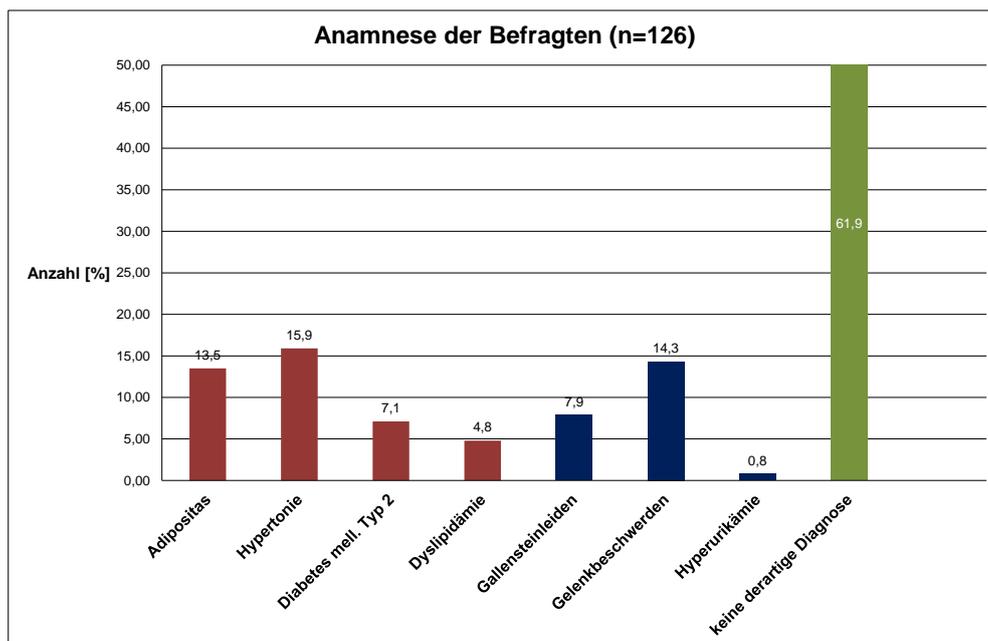


Abbildung 3.3: **Angaben über Art der Diagnosestellung durch den Arzt; n = 126.**  
(Eigene Darstellung anhand Daten dieser Erhebung)

Keiner der Befragten hatte bisher einen Myokardinfarkt. Die häufigste Diagnosestellung lautete Hypertonie mit 15,9 %, gefolgt von Gelenkbeschwerden mit 14,3 % und der Diagnose Adipositas mit 13,5 %. Zwischen 4 % und 8 % der Kunden gaben eine Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ 2 und Gallensteinleiden als Erkrankung an. An erhöhten Harnsäurewerten litten 0,8 %.

„Das gemeinsame Vorkommen von Bluthochdruck mit Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus, gestörter Glucosetoleranz oder Insulinresistenz wird als Metabolisches Syndrom bezeichnet. Man geht heute davon aus, dass Übergewicht und Insulinresistenz bei der Krankheitsentstehung eine Schlüsselrolle spielen“ (Janhsen *et al.* 2008, S. 19). Die Faktoren des metabolischen Syndroms sind in der Abbildung rot markiert, die Auswirkungen wurden bereits in Kapitel 2. erläutert. Ergänzend zur Abbildung 3.3 wurde die Tabelle 3.1 erstellt, die die absoluten und relativen Häufigkeiten auflistet und zusätzlich

Tabelle 3.1: **Absolute und relative Häufigkeiten von Diagnosenstellungen der Studienteilnehmer; n = 126, Mehrfachantworten enthalten.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

<b>Diagnose</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>gültige Prozent</b>
Adipositas	17	13,5	10,7
Hypertonie	20	15,9	12,6
Diabetes mell. Typ 2	9	7,1	5,7
Dyslipidämie	6	4,8	3,8
Gallensteinleiden	10	7,9	6,3
Gelenkbeschwerden	18	14,3	11,3
Hyperurikämie	1	0,8	0,6
ohne Befund	78	61,9	49,1
Gesamt			100

die „gültigen Prozente“ angibt. Die relativen Häufigkeiten setzen die absoluten Häufigkeiten ins Verhältnis zur Untersuchungseinheit, in diesem Fall zur gesamten Stichprobe  $n = 126$ , während die gültigen Prozente Informationen über die Mehrfachantworten vermitteln. Auf diese Weise wird die Angabe Adipositas (absolute Häufigkeit = 17) mit der Anzahl der gültigen Antworten (159 gültige Antworten) in Relation gesetzt und mit 10,7% berechnet (siehe Tabelle 3.1).

**Frage 2: Sie fragen heute nach einem Produkt (...), um abzunehmen.**

Wie bereits mehrfach erwähnt wurden Personen auf unsere Umfrage angesprochen, die das Apothekenpersonal aktiv zu Produkten bzw. Beratung zum Thema Übergewicht befragten. Erklärte sich der Kunde bereit, an der Umfrage teilzunehmen, so wurde das entsprechende Produkt oder die Beratungsanfrage ohne Produktbezug notiert ( $n = 126$ ). Drei Personen erkundigten sich zeitgleich nach zwei Produkten, sodass bei dieser Frage 129 gültige Antworten gegeben wurden. Tabelle 3.2 stellt die Kundennachfrage dar und gruppiert die Produkte dabei gemäß ihrer Zugehörigkeit in Lebensmittel, (homöopathische) Arzneimittel und Medizinprodukte. Abbildung 3.4 verdeutlicht die Attraktivität der einzelnen Produkte, indem die Nachfrage in abfallender Häufigkeit und zudem farblich, je nach Produktgruppe, aufgeführt wurde.

Die letzte Spalte der Tabelle summiert die Einzelnachfrage der Produkte. Für den Status diätetisches Lebensmittel wurde eine Gesamtnachfrage von 101 Produkten (80,2%) notiert, nach homöopathischen Arzneimitteln und Arzneimitteln wurde jeweils 4-mal gefragt, nach Medizinprodukten 10-mal.

Tabelle 3.2: **Angaben zu nachgefragten Produkten; n = 126, Mehrfachantworten enthalten.**

Die Tabelle fasst die einzelnen Produktgruppen zusammen und bildet die Nachfrage ab, die in Abbildung 3.4 in abfallender Häufigkeit und farbig dargestellt wird. (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

<b>Produkt</b>	<b>Wirk-/ Inhaltsstoff</b>	<b>Wirkmechanismus/ -prinzip</b>	<b>Nachfrage</b>
<b>diätetische Lebensmittel:</b>			
Almased			
Vitasan			
Yokebe	Protein	Mahlzeitenersatz	101
Ebbes			
Cefamagar			
<b>homöopathische Arzneimittel:</b>			
Redumax	Fucus vesiculosus (Blasentang)		
Schüßler Diät	Schüßler Salze* Nr. 4, 6, 8, 9, 10, 11	Stoffwechsellanregung	4
<b>Medizinprodukte:</b>			
Formoline L112	Faserstoff (Polyglucosamin L112)	Lipid-Absorption	
XLS Medical:			
Kohlenhydrate- blocker	Glykoprotein- komplex	Inhibition der $\alpha$ -Amylase	10
Fettbinder	Faserkomplex	Lipid-Absorption	
Appetit- manager	Faserkomplex (Konjak-Pflanze)	Quellstoff	
<b>Arzneimittel:</b>			
Alli	Orlistat	Inhibition gastro- intestinaler Lipasen	4
Alvalin	Cathinhydrochlorid	Appetitzügler (zentral)	

\*Schüßler Salze Nummer: 4 Kalium chloratum D6, 6 Kalium sulfuricum D6, 8 Natrium chloratum D6, 9 Natrium phosphoricum D6, 10 Natrium sulfuricum D6, 11 Silicea D12

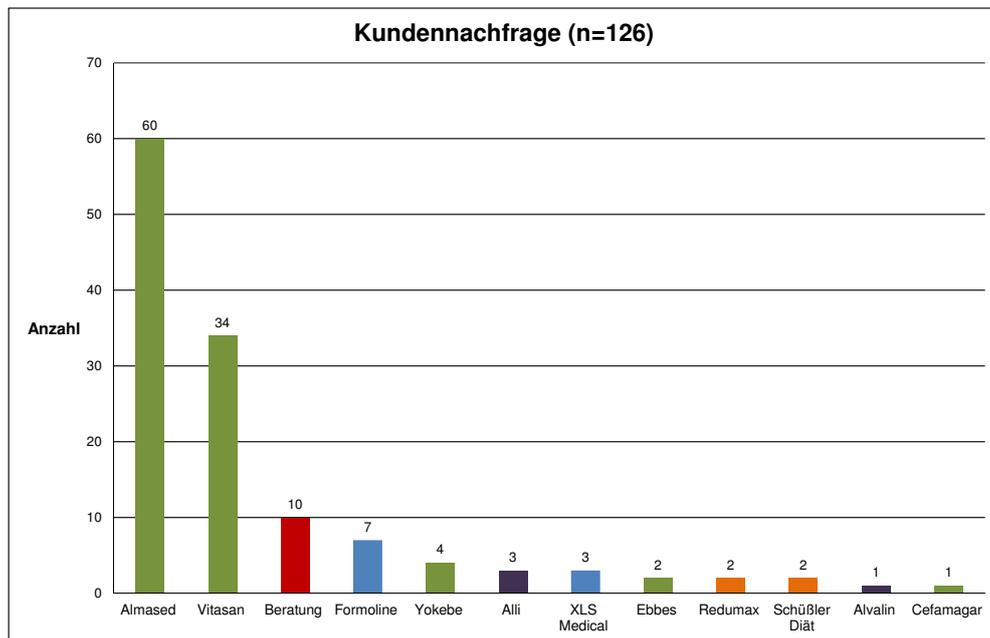


Abbildung 3.4: **Anzahl der nachgefragten Produkte bzw. Dienstleistungen durch den Kunden; n = 126.**

Die unterschiedlich eingefärbten Balken spiegeln die Zugehörigkeit der einzelnen Produkte zu den Wirkstoffklassen wider. (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

### Was haben Sie bisher unternommen, um Gewicht abzunehmen?

(Mehrfachantworten möglich)

Frage 2a) **Diäten** zur Gewichtsreduktion  ja  nein

Falls noch bekannt, welche haben Sie schon einmal ausprobiert  
(z. B. Brigitte-Diät, Atkins-Diät, Nulldiät, ...)?

Insgesamt haben 75 (59,5 %) der 126 befragten Kunden bereits eine Diät gemacht. Von diesen benannten 57 Personen die Diät(en), an die sie sich erinnern konnten. Das Stellen von Hybridfragen ermöglicht dem Befragten, flexibel zu antworten, sorgt aber auch für ein breites Antwortspektrum, sodass insgesamt 91 Antworten gegeben wurden. Um diese auswerten zu können, wurden die Antworten 4 Kategorien zugeordnet. Zum einen gab es allgemein gehaltene Antworten wie etwa *Ernährungsumstellung*, andere Kunden benannten oder beschrieben die Diät genauer, sodass die Kategorien *weniger/bewusster essen* (*Weight Watchers*) und *Kohlenhydrate-/Eiweißdiät* entstanden. Unter zuletzt genannter Kategorie ist zu verstehen, dass ein besonderes Augenmerk auf die Nährstoffe, Proteine und Kohlenhydrate, gelegt wird und diese entweder zu einem bestimmten Zeitpunkt gar nicht mehr aufgenommen werden (*Schlank im Schlaf*: keine Kohlenhydrate ab dem Abend) oder getrennt voneinander während der verschiedenen Mahlzeiten am Tag (*Trennkost*). Eine weitere Kategorie fasst alle Diäten zusammen, die aus Zeitschriften stammen (*Brigitte-Diät*). Zur Veranschaulichung und Nachvollziehbarkeit der Kategorienbildung, die im weiteren Verlauf oftmals stattfindet, wurden für die entsprechenden Fragen Mindmaps erstellt (siehe Abbildung 3.5). 42,7 % bevorzugten eine Diät, in der sie weniger und/oder bewusstere Mahlzeiten zu sich nahmen. Die kategorisierten Antworten wurden daraufhin in Abbildung 3.6 veranschaulicht.

Frage 2b) **Tabletten** zum Abnehmen  ja  nein

Falls noch bekannt, welche haben Sie schon einmal ausprobiert/  
verordnet bekommen?

(z. B. Reductil (Sibutramin), Acomplia (Rimonabant), Alli/Xenical  
(Orlistat), Formoline L 112, ...)?

25 (19,8 %) der Befragten (n = 25) bejahten, bereits Tabletten zum Abnehmen eingenommen zu haben. Von diesen 25 Personen konnten sich 23 noch an die jeweiligen Produkte erinnern. Das Antwortspektrum besteht aus 13 Produkten, die entweder exakt beim Namen genannt, oder nach Herkunft beschrieben wurden, z. B. *pflanzlich*. Einige der Kunden nahmen mehrere Tabletten ein, sodass insgesamt 31 Antworten abgebildet werden. Die unterschiedliche Färbung der Balken der Abbildung 3.7 verdeutlicht den Status der Produkte. Verschreibungspflichtige Arzneimittel (Xenical) sind rot gefärbt, während apothekenpflich-

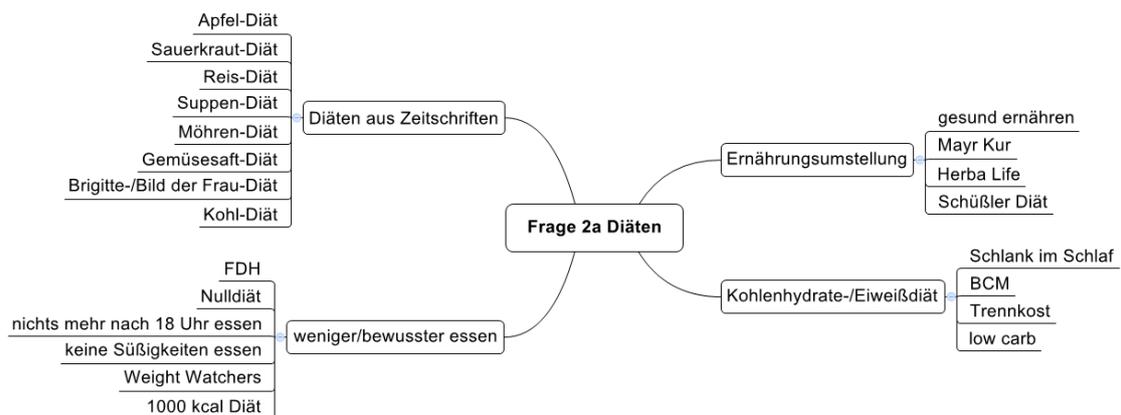


Abbildung 3.5: **Kategorienbildung der bereits durchgeführten Diäten.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

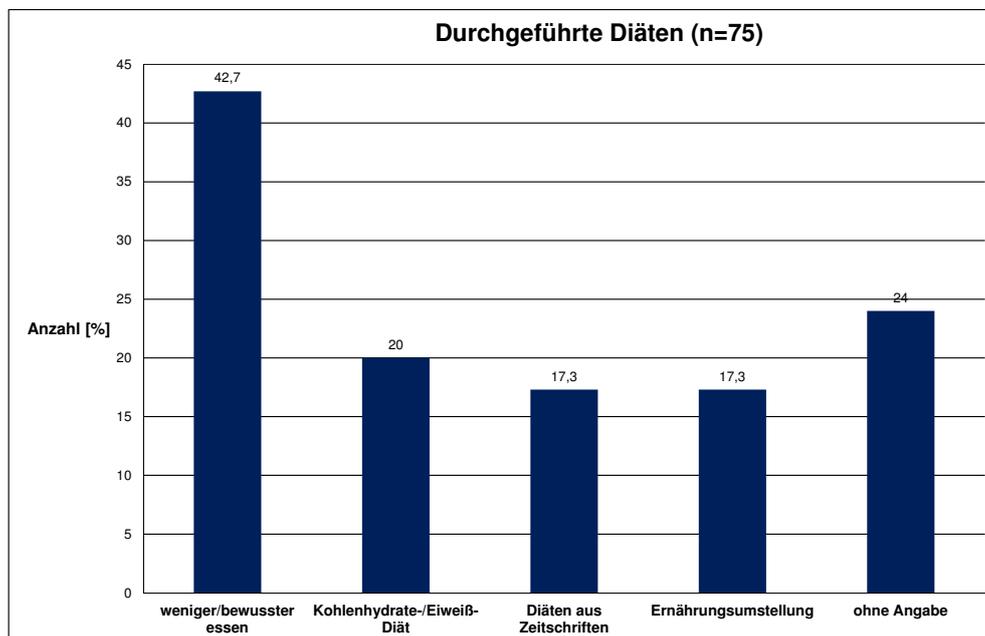


Abbildung 3.6: **Verteilung der kategorisierten Antworten zur Frage nach bereits durchgeführten Diäten; n = 75, Mehrfachantworten enthalten.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

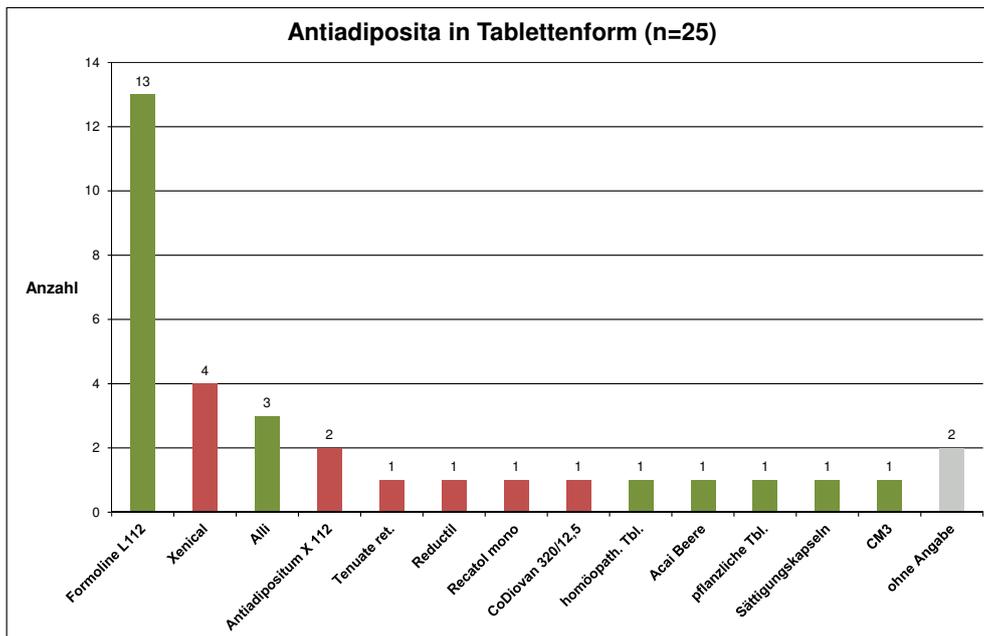


Abbildung 3.7: **Absolute Anzahl der verschiedenen Produkte, die die Befragten bisher eingenommen haben; n = 25.**

Zusätzliche Unterscheidung zwischen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (rot) und apothekenpflichtigen bzw. freiverkäuflichen Produkten (grün). (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

tige Produkte (Alli) oder auch freiverkäufliche Produkte (Sättigungskapseln) eine Grünfärbung erhielten. Die verschreibungspflichtigen Arzneimittel machen einen Anteil von 32,3 % (bezogen auf die 31 Antworten mit Benennung des Produktes) aus, 4 Personen gaben an, bereits einmal Xenical eingenommen zu haben. Von den apothekenpflichtigen bzw. freiverkäuflichen Produkten wurde Formoline L 112 mit einem Anteil von 61,9 % der Befragten eingenommen. Der Titel des Diagramms ist nur eingeschränkt gültig. Die hier aufgelisteten Produkte wurden laut der Befragten mit der Indikation „Abnehmen“ eingenommen. Nicht bei jedem Mittel ist diese Indikation wissenschaftlich belegt bzw. Inhalt der Zulassung.

Ein Beispiel ist die Acai Beere. Sie ist die Frucht einer Palme (*Euterpe oleracea*) aus Südamerika. Ihr werden antioxidative Eigenschaften zugesprochen, weshalb sie in der Kosmetik oder in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wird. Ebenfalls beworben wird die Beere als Mittel gegen Übergewicht. Es gibt bislang keinerlei wissenschaftliche Belege, auf welchen Inhaltsstoff die gewichtsreduzierende Wirkung zurückzuführen sein soll, vermutet werden Anthocyane, deren Konzentration allein ist jedoch nicht ausreichend, sodass weitere antioxidative Inhaltsstoffe vermutet werden. Zudem wird nicht in jeder Studie eine Gewichtsabnahme beobachtet (Udani *et al.* 2011).

Außerdem wurde Codiovan 320 mg/12,5 mg genannt. Das Arzneimittel wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt. Es stellt eine Kombination der beiden Wirkstoffe Valsartan und Hydrochlorothiazid dar. Das Wirkprinzip der Sartane beruht auf der Antagonisierung der AT1-Rezeptoren (siehe Abbildung 2.2) und somit einer Vasodilatation. Hydrochlorothiazid gehört zu den Diuretika mit Wirkort am fröhdistalen Tubulus und führt dort zu einer Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports mit anschließender erhöhter Diurese. Die Kombination dieser beiden Arzneistoffe wird in Fällen eingesetzt, in denen die Wirkstoffe einzeln zu keiner ausreichenden Senkung des Blutdrucks führen (Novartis Pharma 2014). Eine Zulassung mit dem Indikationsgebiet der Gewichtsabnahme besteht nicht. Offensichtlich wurde es in diesem Fall dennoch mit dieser Absicht für einen Befragten verordnet. Aus dem Nebenwirkungsprofil lässt sich ableiten, worauf die gewichtsreduzierende Wirkung dieser Kombination zurückzuführen ist. Zum einen wird die Nebenwirkung Dehydratation als gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) eingestuft. Die Nebenwirkung ist streng genommen Zeichen der guten Wirkung des Thiazids und äußert sich in einem Gewichtsverlust. Zum anderen kann aus der Fachinformation unter dem Punkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* entnommen werden, dass sowohl Appetitverlust als auch leichte Übelkeit und Erbrechen zu den häufigen Nebenwirkungen ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) zählen. Dies muss als Grund für den *offlabel* Einsatz von CoDiovan mit dem Ziel der Gewichtsabnahme angenommen werden.

Frage 2c) **Mahlzeitenersatz** zum Abnehmen  ja  nein

Falls noch bekannt, welche? (z. B. Vitasan, Almased, Yokebe, ...?)

Tabelle 3.3: **Absolute und relative Häufigkeiten der Einnahme von Mahlzeitenersatzprodukten; n = 76, Mehrfachantworten enthalten.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

<b>Produkt</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>gültige Prozent</b>
Almased	42	55,3	51,9
Vitasan	14	18,4	17,3
Yokebe	5	6,6	6,2
Drogerie/Supermarkt	3	3,9	3,7
Slim Fast	2	2,6	2,5
Fitnessstudio	2	2,6	2,5
Cefamagar	1	1,3	1,2
BCM Pulver	1	1,3	1,2
Herba Life	1	1,3	1,2
Bionorm	1	1,3	1,2
ohne Angabe	9	11,8	11,1
Gesamt			100

Von den 126 Kunden nahmen 76 (60,3 %) bereits Mahlzeitenersatzprodukte ein. 67 der Befragten machten darüber hinaus spezifischere Angaben und konnten die Produkte näher umschreiben oder benennen. Aufgrund einiger Mehrfachnennungen ergaben sich insgesamt 81 Antworten, die in Tabelle 3.3 in der letzten Spalte berücksichtigt werden. Mit 55,3 % probierten die meisten Befragten *Almased* aus, gefolgt von *Vitasan* mit 18,4 %. Danach wurde *Yokebe* mit 6,6 % genannt, *Mahlzeitenersatzprodukte aus der Drogerie oder dem Supermarkt* wurden von 3,9 % der Befragten gekauft<sup>1</sup>. *Slim Fast* und *Shakes aus dem Fitnessstudio* wurden von jeweils 2,6 % eingenommen. Jeweils 1 Person benannte die Produkte *Cefamagar* (1,3 %), *BCM Pulver*, *Herba Life* und *Bionorm*.

Frage 2d/e) **Ernährungsberatungsangebote/-kurse**  ja  nein

Falls noch bekannt, welche? (z. B. Arzt, Krankenkasse, Apotheke, ...)

(z. B. Volkshochschule, Urlaubsangebote, ...)

Die beiden Fragen 2d) und 2e) lassen sich zusammenfassen. Zunächst wurde nach der Inanspruchnahme von Ernährungsberatungsangeboten gefragt, daraufhin nach der Teilnahme an Ernährungsberatungskursen. Ernährungsberatungsangebote nahmen 21 Perso-

<sup>1</sup>Die beiden Punkte Almased und Drogerie/Supermarkt werden hier zwar gemäß der Antworten unterschieden, aus der Umfrage geht allerdings nicht hervor, ob Produkte wie Almased, welches sowohl in der Apotheke als auch in Drogerien oder online erhältlich ist, tatsächlich in der Apotheke erworben wurde.

Tabelle 3.4: **Absolute und relative Häufigkeiten der Inanspruchnahme von Ernährungsberatungsangeboten; n = 21.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

<b>Ernährungsberatung durch</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>gültige Prozent</b>
Kur/Reha	5	23,8
Krankenkasse	4	19,0
Weight Watchers	3	14,3
Diabeteschulung	2	9,5
Arzt	1	4,8
Ernährungsberater	1	4,8
ohne Angabe	5	23,8
Gesamt	21	100

nen (16,7%) in Anspruch, davon gaben 16 die Art des Beratungsangebotes näher an (siehe Tabelle 3.4). Die meisten von ihnen, 23,8%, nahmen das Angebot im Rahmen einer *Kur* wahr. Als weitere Beratungsstellen wurden die *Krankenkassen* und *Weight Watchers* genannt. Außerdem beinhaltete eine *Diabeteschulung* eine Ernährungsberatung. Ferner wurden der *Ernährungsberater* genannt und die Beratung durch den betreuenden *Arzt*.

Die Frage nach Ernährungskursen führte zu ähnlichen Antworten wie die Frage zuvor. Sie sind in Tabelle 3.5 aufgeführt. Insgesamt bejahten 15 Befragte (11,9%) diese Frage. 5 machten keine nähere Angabe, während 2 Personen 2 Kurse benannten (siehe Tabelle 3.5). Die meisten Kurse, 26,7%, wurden im Rahmen eines *Kur-Aufenthaltes* in Anspruch genommen. Danach folgt die *Kur* zusammen mit einer Ernährungsberaterin und der Krankenkasse (je 13,3%). Jeweils ein Kunde erwähnte in diesem Zusammenhang *Weight Watchers*, die *Diabeteschulung*, das *Fitnessstudio* oder einen *Kochkurs* (je 6,7%).

Frage 2f) Mehr **Bewegung und Sport**  ja  nein  
Falls ja, welchen Sport betreiben Sie und wie oft?

Tabelle 3.5: **Absolute und relative Häufigkeiten der Inanspruchnahme von Ernährungskursen; n = 15, Mehrfachantworten enthalten.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Ernährungskurs	Häufigkeit	Prozent	gültige Prozent
Kur/Reha	4	26,7	23,5
Ernährungsberater	2	13,3	11,8
Krankenkasse	2	13,3	11,8
Weight Watchers	1	6,7	5,9
Diabeteschulung	1	6,7	5,9
Fitnessstudio	1	6,7	5,9
Kochkurs	1	6,7	5,9
ohne Angabe	5	33,3	29,4
Gesamt			100

	durchschnittliche Anzahl/Woche					
	1	2	3	4	5	≥ 6
Spaziergehen	○	○	○	○	○	○
Joggen/Nordic Walking	○	○	○	○	○	○
Radfahren	○	○	○	○	○	○
Schwimmen	○	○	○	○	○	○
Gymnastik	○	○	○	○	○	○
Fitnessstudio	○	○	○	○	○	○
Sonstiges:	○	○	○	○	○	○

125 der Befragten (99,2 %) beantworteten die Frage nach der Anzahl der Sporteinheiten pro Woche, wie in Tabelle 3.6 dargestellt. Im letzten Feld dieser Hybrid-Frage ist die Angabe sonstiger Sportarten möglich. Sie werden weiterhin in der Kategorie *Sonstiges* zusammengefasst, allerdings der Vollständigkeit halber in Abbildung 3.8 näher erläutert.

110 (88,0 %) der 125 Befragten versuchten Gewicht abzunehmen, indem sie mehr Bewegung und Sport in ihren Alltag integrierten. Die Vielzahl bevorzugte *Jogging*, *Spaziergehen* oder *Radfahren*.

Um eine grobe Aussage über die grundsätzliche Bereitschaft der Befragten, sportliche Aktivitäten in ihr Abnehmprogramm zu integrieren, und den zeitlichen Rahmen des Trainings treffen zu können, fand eine Kategorienbildung statt. Dafür wurden die Einheiten Trainingsstunden gleichgesetzt und diese in Minuten umgerechnet. Zwar lassen sich hier keine verbindlichen Aussagen treffen, da eine Einheit Jogging nicht mit einer Einheit Spaziergehen gleichzusetzen ist und auch nicht davon auszugehen ist, dass eine Einheit

Tabelle 3.6: **Absolute und relative Häufigkeiten zur Ausübung von Sportarten; n = 110, Mehrfachantworten enthalten.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Sportart	Häufigkeit	Prozent	gültige Prozent
Jogging/Nordic Walking	50	45,5	23,6
Spazierengehen	40	36,4	18,9
Radfahren	35	31,8	16,5
Fitnessstudio	24	21,8	11,3
Gymnastik	19	17,3	9
Schwimmen	14	12,7	6,6
Sonstiger Sport	30	27,3	14,2
Gesamt			100

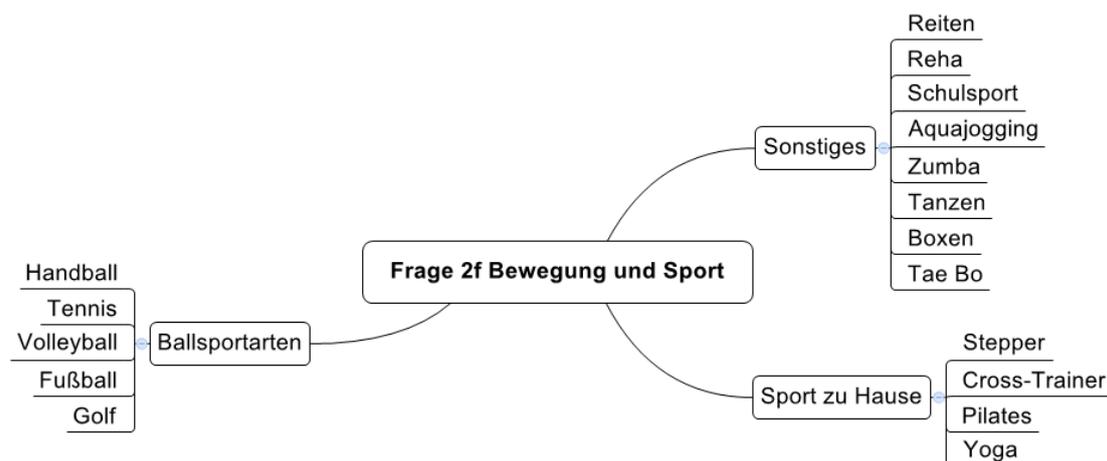


Abbildung 3.8: **Kategorienbildung der verschiedenen Sportarten, die unter Sonstiges angegeben wurden.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

jeweils einer Stunde Training entspricht, für einen groben Überblick ist die Kategorienbildung jedoch ausreichend. Es besteht nicht der Anspruch, die Angaben der Befragten genau zu überprüfen, sondern eine Tendenz abzuleiten, ob das Vorgehen grundsätzlich sinnvoll und ausreichend ist. Die „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas“ gibt an, dass mindestens 150 bis 200 Minuten ausdauerorientiertes Training pro Woche in den Alltag integriert werden sollten, um auf diese Weise ein Kaloriendefizit von etwa 1200 bis 1800 kcal zu erzielen. Bei einem Sportprogramm von 200 bis 250 Minuten/Woche entsteht ein Kaloriendefizit von 2000 bis 2500 kcal (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 50 ff.).

Die Einteilung der Sporteinheiten fand in 4 Kategorien, von *keine sportliche Aktivität* bis hin zu *mehr als 200 Minuten/Woche* statt. Die Kategorien wurden bewusst weit gefasst, da es sich nicht um exakte Angaben handelt. 12 % der Befragten betrieben bislang keinen vermehrten Sport, 19,2 % betätigten sich bis zu 150 Minuten pro Woche sportlich, 13,6 % betrieben zwischen 150 und 200 Minuten pro Woche Sport und mehr als die Hälfte mit 55,2 % trainierte über 200 Minuten in der Woche. Also integrierten insgesamt 68,8 % der Befragten so viel Sport in ihren Alltag, dass ein Kaloriendefizit von mindestens 1200 kcal pro Woche entstand. Darüber hinaus erreichten 55 % vermutlich sogar ein Defizit von mehr als 2000 kcal/Woche (siehe Abbildung 3.9).

Fragen 3/4: **Mit welcher Maßnahme/Methode hatten Sie Ihrer Meinung nach bisher den größten/geringsten Erfolg?**

Von den 126 Befragten bezeichneten 96 Personen (76,2 %) die Maßnahme bzw. Methode, mit der sie den größten Gewichtsverlust erzielten. 28 Personen machten an dieser Stelle keine Angabe, während 2 Personen „immer“ zur Antwort gaben. Diese Angabe lässt sich nicht auswerten, sodass 30 fehlende Werte zustande kamen. Gemäß Wortlaut wurde nach lediglich einer Methode oder Maßnahme gefragt, die erfolgreich angewendet wurde. Da viele der Befragten allerdings mehr als eine Antwort gaben, wurden hier sowohl Einfach- als auch Mehrfachantworten gewertet. Die Verteilung unter den 96 Befragten ist in Tabelle 3.7 abgebildet. Die drei Maßnahmen mit der größten Zufriedenheit stellten *Diäten* (54,2 % der Fälle), *Sport* (42,7 %) und *Mahlzeitenersatzprodukte* (31,3 %) dar. Genauere Angaben werden durch eine Mindmap in Abbildung 3.10 wiedergegeben.

Die Frage, welche Methode oder Maßnahme bisher zum geringsten Erfolg bei der Gewichtsreduktion führte, wurde hingegen korrekterweise so verstanden, dass nur eine Antwort gegeben werden sollte. 50 Personen (39,7 %) beantworteten diese Frage, während 75 Befragte keine Angabe machten. Eine Person machte die Angabe *Internet*, die ebenfalls nicht gewertet wurde. Die Verteilung der verbleibenden gültigen Antworten wird in Tabelle 3.8 dargestellt.

Auf diese Frage wurden ebenfalls an erster Stelle die *Diäten* mit 52 % der 50 Angaben

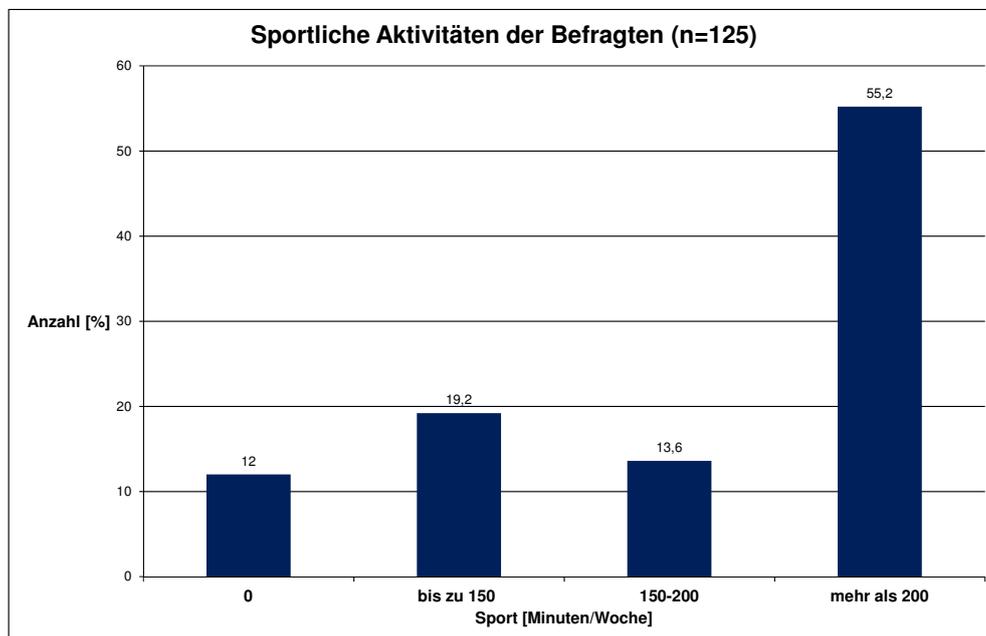


Abbildung 3.9: **Prozentuale Verteilung der Sporteinheiten/Woche der Studienteilnehmer nach Kategorienbildung; n = 125.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Tabelle 3.7: **Absolute und relative Häufigkeiten der Methoden/Maßnahmen, die zum größten Erfolg bezüglich einer Gewichtsreduktion führten; n = 96, Mehrfachantworten enthalten.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Methode/Maßnahme	Häufigkeit	Prozent	gültige Prozent
Diät	52	54,2	39,4
Sport	41	42,7	31,1
Mahlzeitenersatzprodukte	30	31,3	22,7
Tabletten	3	3,1	2,3
Ernährungsberatungsangebote	3	3,1	2,3
Ernährungskurse	3	3,1	2,3
Gesamt			100

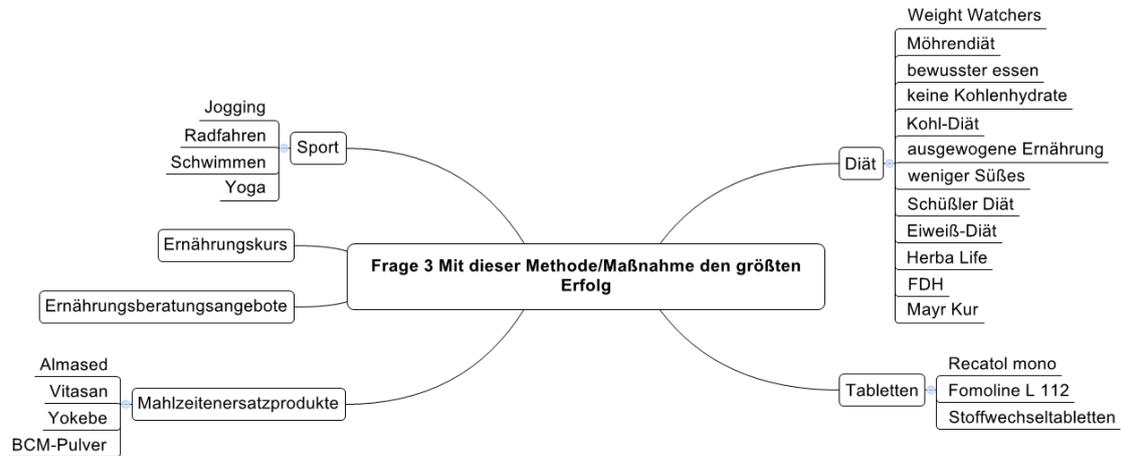


Abbildung 3.10: **Kategorienbildung verschiedener Methoden/Maßnahmen mit dem größten Erfolg beim Abnehmen.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Tabelle 3.8: **Absolute und relative Häufigkeiten der Methoden/Maßnahmen, die zum geringsten Erfolg bezüglich einer Gewichtsreduktion führten; n = 50.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Methode/Maßnahme	Häufigkeit	gültige Prozent
Diät	26	52
Tabletten	11	22
Mahlzeitenersatzprodukte	10	20
Sport	3	6
Gesamt	50	100

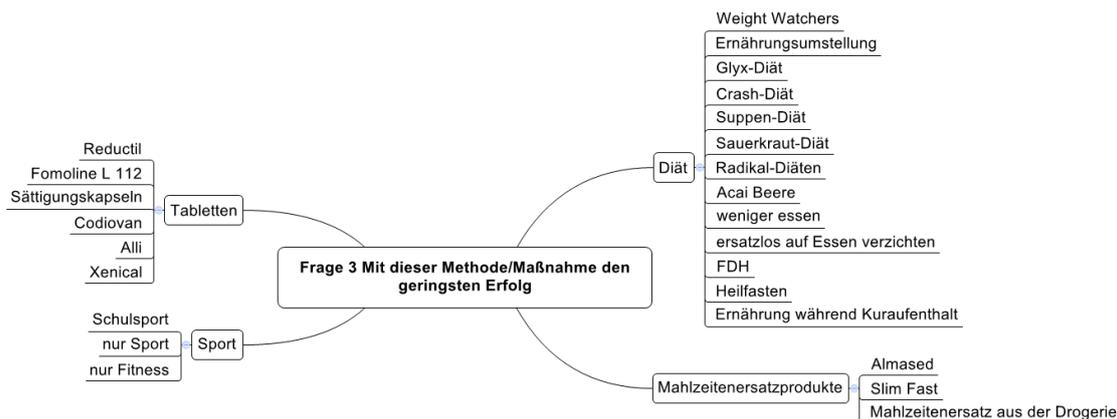


Abbildung 3.11: **Kategorienbildung verschiedener Methoden/Maßnahmen mit geringstem Erfolg beim Abnehmen.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

genannt. Genauere Beschreibungen wurden auch hier in einer Mindmap in Abbildung 3.11 dargestellt. Nach den Diäten wurden *Tabletten* von 22 % erwähnt, fast ranggleich mit *Mahlzeitenersatzprodukten* (20 %).

Frage 5: **Müssen Sie regelmäßig Medikamente einnehmen?**

ja  nein

**Wenn ja, sind darunter:**

blutdrucksenkende Medikamente ( $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer etc.)?

Medikamente gegen Diabetes mellitus Typ 2 (Altersdiabetes)?

Insulin

blutzuckersenkende Tabletten

Tabletten gegen erhöhte Cholesterinwerte?

Tabletten gegen erhöhte Harnsäurewerte (Allopurinol)?

Tabletten zum Abnehmen?

Insgesamt waren 52 Personen (41,3 %) auf die regelmäßige Einnahme von Medikamenten angewiesen. In dieser *Filterfrage* wird explizit nach Wirkstoffgruppen gefragt, die im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom stehen. 28 Personen (22,2 %) nahmen Arzneimittel aus den aufgeführten Gruppen ein. Teilweise mussten mehrere Arzneimittel eingenommen werden, sodass insgesamt 36 Angaben gemacht wurden. Von den 28 Betroffenen nahmen 78,6 % (22 Personen) Antihypertonika ein. Darauf folgten HMGCoA-Reduktasehemmer, die 21,4 % (6 Personen) verordnet wurden. Auf orale Antidiabetika waren 14,3 % (4 Personen) und auf Insulin 10,7 % (3 Personen) angewiesen. Eine Person (3,6 %) nahm Arzneimittel aus der Klasse der Urikosurika bzw. Urikostatika ein.

Frage 6: **Im Laufe der Zeit nimmt man leider immer mehr an Gewicht zu. Seit circa welchem Lebensjahr machen Sie sich Gedanken über Ihr Körpergewicht?**

Bei dieser Frage konnten 121 Antworten ( $n = 121$ ) (96,03 %) gewertet werden, 5 Personen äußerten sich nicht zum Lebensjahr. Die Beantwortung warf ein breites Spektrum an Altersangaben auf. Das geringste Lebensjahr, welches angegeben wurde, beträgt 11 Jahre, das höchste 71 Jahre. Um einen besseren Überblick über die Angaben zu erhalten, wurde auch in dieser Frage eine Kategorienbildung vorgenommen. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.12 dargestellt. Zwischen 11 und 20 Jahren machten sich 33,1 % (40 Personen) der 121 Befragten Gedanken über ihr Körpergewicht. 25,6 % (31 Befragte) machten sich das erste Mal zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr Gedanken, darauf folgten 16,5 % (20 Personen) und 14,9 % (18 Personen) für den Lebensabschnitt 31-40 und 41-50 Jahre. Jeweils 5 % (6 Personen) machten sich das erste Mal zwischen dem 51. und 60. bzw. ab dem 61. Lebensjahr Gedanken über ihr Gewicht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Großteil mit 58,7 % der 121 Befragten sich zwischen dem 11- und 30. Lebensjahr das erste Mal gedanklich mit dem eigenen Körpergewicht auseinandersetzt und mehr als ein Drittel bereits bis zur Vollendung des 20. Lebensjahres.

Frage 7: **Wiegen Sie sich regelmäßig? Wenn ja, wie oft?**

- nein  
 täglich  wöchentlich  monatlich  vierteljährlich

99,2 % (125 Personen) gaben ihr Wiegeverhalten an (siehe Tabelle 3.9). Fünf Antwortmöglichkeiten waren vorgegeben. *Keine* Gewichtskontrolle oder aber eine *tägliche* Kontrolle führten jeweils 36 Befragte (28,8 %) durch. *Wöchentlich* gaben 45 Personen (36 %) an, *monatlich* noch 6 Personen (4,8 %) und 2 Befragte wogen sich *vierteljährlich* (1,6 %).

Frage 8: **Darf ich Sie nach Ihrem derzeitigen Körpergewicht fragen?**

Frage 9: **Darf ich Sie auch noch nach Ihrer Körperlänge fragen?**

Frage 10: **Um sein Körpergewicht besser einordnen zu können, berechnet man heute den BMI (Body Mass Index).**

**Kennen Sie Ihren BMI?**

- ja  nein

Wenn ja, wie hoch ist Ihr BMI?

Die Fragen 8 und 9 dienen dem Informationsgewinn, um den BMI aus Frage 10 gegebenenfalls überprüfen und berechnen zu können. Aus diesem Grund lassen sich die drei Fragen zusammenfassen. Wie in Kapitel 2.2 erläutert, ist der BMI nicht die genaueste Me-

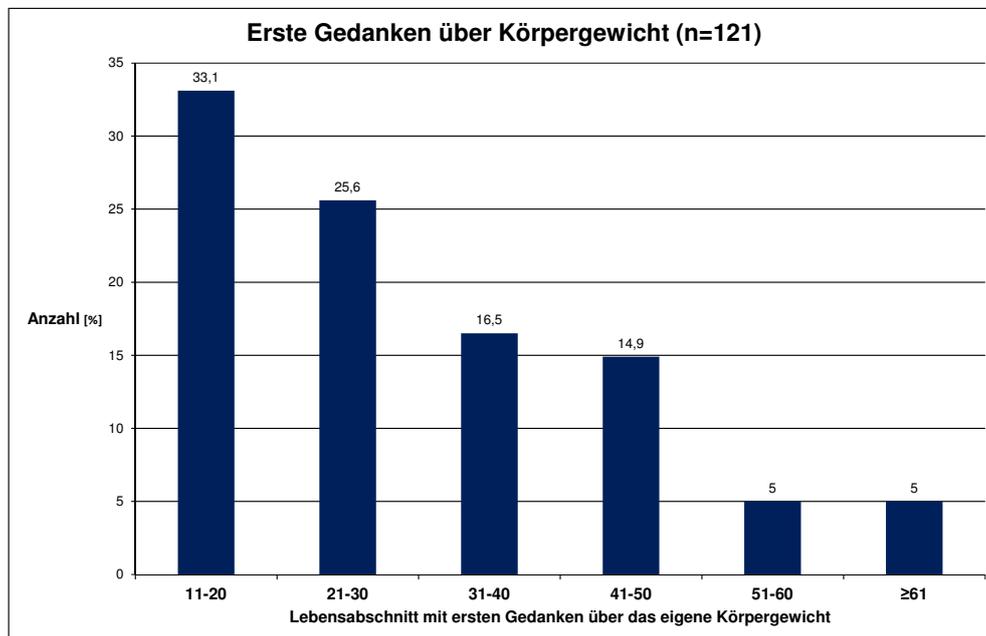


Abbildung 3.12: **Prozentuale Verteilung der Altersgruppen nach Kategorienbildung, in denen das erste Mal Gedanken über das Körpergewicht gemacht wurden; n = 121.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Tabelle 3.9: **Absolute und relative Häufigkeiten des Wiegeverhaltens; n = 125.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

regelmäßiges Wiegen	Häufigkeit	Prozent
nein	36	28,8
täglich	36	28,8
wöchentlich	45	36
monatlich	6	4,8
vierteljährlich	2	1,6
Gesamt	125	100

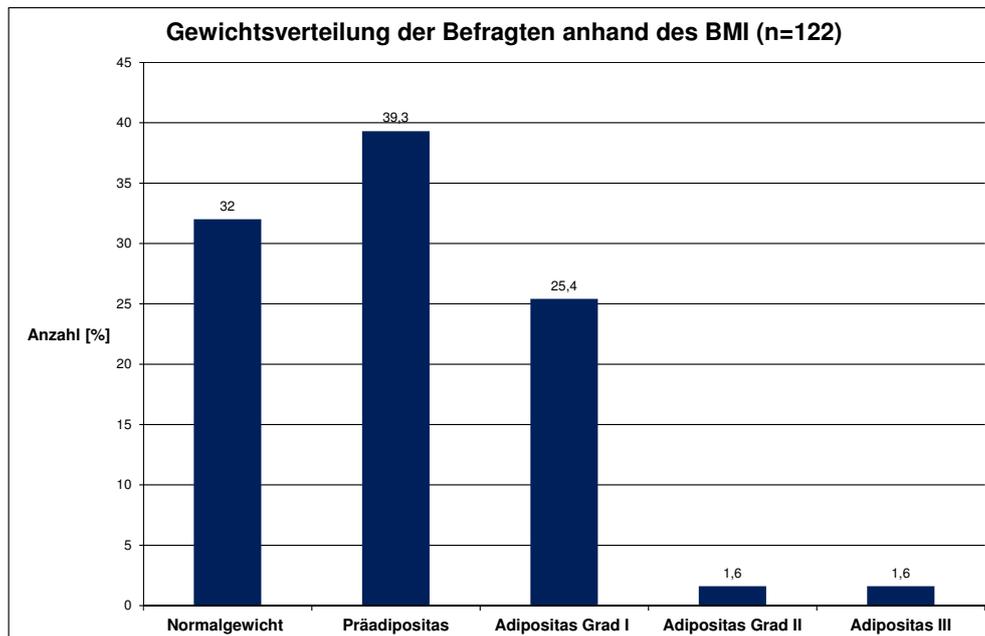


Abbildung 3.13: **Prozentuale Verteilung des Körpergewichts anhand der Berechnung des BMI; n = 122.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

thode, um Aussagen über das Körpergewicht treffen zu können. Im Rahmen dieser Arbeit und aufgrund der leichten Durchführbarkeit ist die Bestimmung des BMI dennoch Mittel der Wahl und reicht für eine grobe Einschätzung des Gewichts aus. Diese Arbeit hat nicht den Anspruch, das Körpergewicht bzw. die Fettverteilung der Befragten genau zu eruiere; vielmehr dient die Nachfrage zum einen der Erörterung, inwieweit sich die Interviewpartner mit dem Thema Übergewicht auseinander gesetzt haben und zum anderen, ob eine Diät bei bestimmten Personen überhaupt nötig ist. Als Grundlage zur Bewertung dient dabei, wie schon in Kapitel 1 aufgezeigt, die Einteilung des BMI nach Klassifikation der WHO. In Abbildung 3.13 ist die Verteilung des Körpergewichts dargestellt.

35 Personen (27,8 %) gaben an, ihren BMI zu kennen und konnten diesen auch (in etwa) benennen. Von allen Befragten, die ihr Gewicht und ihre Körperlänge angaben, wurde der BMI berechnet. 4 Befragte machten keine Angabe über ihr Körpergewicht, sodass sich die Berechnungen auf die verbleibenden 122 Personen ( $n = 122$ ) beziehen.

Der geringste BMI, der berechnet wurde, beträgt  $19,15 \text{ kg/m}^2$ , der höchste  $44,75 \text{ kg/m}^2$  ( $MW = 27,57 \text{ kg/m}^2$ ;  $SD = 4,29$ ; Kolmogorov-Smirnov:  $p = 0,856$ ; empirisches Signifikanzniveau:  $p = 0,456$ ). Abbildung 3.13 verdeutlicht, dass 32 % der Befragten einen BMI im Normbereich hatten und demnach keine Produkte zum Abnehmen benötigt hätten. Der

Großteil mit 39,3 % (48 Personen) wies ein Körpergewicht im Bereich einer Präadipositas auf. Außerdem hatten 25,4 % eine Adipositas vom Grad I und je 2 Personen (1,6 %) vom Grad II und III.

**Frage 11: Wie sieht Ihr Wunschgewicht aus?**

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen, gewünschten Gewichtsreduktionen zu erzielen, wurde die Differenz aus dem damaligen aktuellen Gewicht und dem Wunschgewicht gebildet und diese ins Verhältnis zum Ausgangsgewicht gesetzt. Das Ergebnis verdeutlicht Abbildung 3.14. 121 Personen gaben ihr Wunschgewicht an. 3 Teilnehmer hatten das Ziel, ihr Gewicht zu halten, sodass die relative Gewichtsreduktion für die verbleibenden 118 Personen berechnet wurde. 43 Personen (36,4 %) hatten sich das Ziel einer moderaten Gewichtsreduktion von 1-10 % gesetzt. 49 Personen (41,5 %) gaben an, zwischen 10,1 % und 15 % ihres Gewichtes verlieren zu wollen. 13 Personen (11 %) wünschten eine Reduktion zwischen 15,1 % und 20 %, 9 Personen (7,6 %) 20,1 % und 25 % und die verbleibenden 4 Personen (3,4 %) beabsichtigten, über 25 % ihres Ausgangsgewichts zu reduzieren.

In Frage 2 wurde bereits festgestellt, dass die meisten Kunden (101 Personen) ihr Ziel durch Einnahme von Proteinshakes erreichen wollten. Eine weitere Unterteilung der Stichprobe in 2 Gruppen, zum einen mit dem Ziel einer moderaten Gewichtsreduktion ( $\leq 10\%$ ), zum anderen mit Personen, die mehr als 10 % ihres Körpergewichtes reduzieren wollten, verdeutlicht, dass die Produktauswahl nicht von der Art der Gewichtsreduktion abhängig war. Die Gegenüberstellung der angestrebten Gewichtsreduktion und der Einnahme von Proteinshakes in Form einer Kontingenztabelle führte zu 115 gültigen Angaben (91,3 %). 90,7 % (39 Personen) der Studienteilnehmer, die sich eine moderate Gewichtsreduktion vornahmen, kauften bzw. interessierten sich für Proteinshakes, außerdem 79,2 % (57 Personen) der Befragten, die mehr als 10 % ihres Ausgangsgewichts verlieren wollten. Diese Beobachtung legt nahe, dass hier keinerlei Präferenz vorliegt, die abhängig vom Ausmaß des angestrebten Gewichtsverlustes ist. Zur Überprüfung wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest ( $\chi^2 = 2,595$ ) sowie das Cramersche Assoziationsmaß ( $V = 0,150$ ) herangezogen. Da das empirisch ermittelte Signifikanzniveau  $p = 0,107$  über dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  liegt, gibt es keinen Grund, an der Unabhängigkeit der beiden Erhebungsmerkmale zu zweifeln.

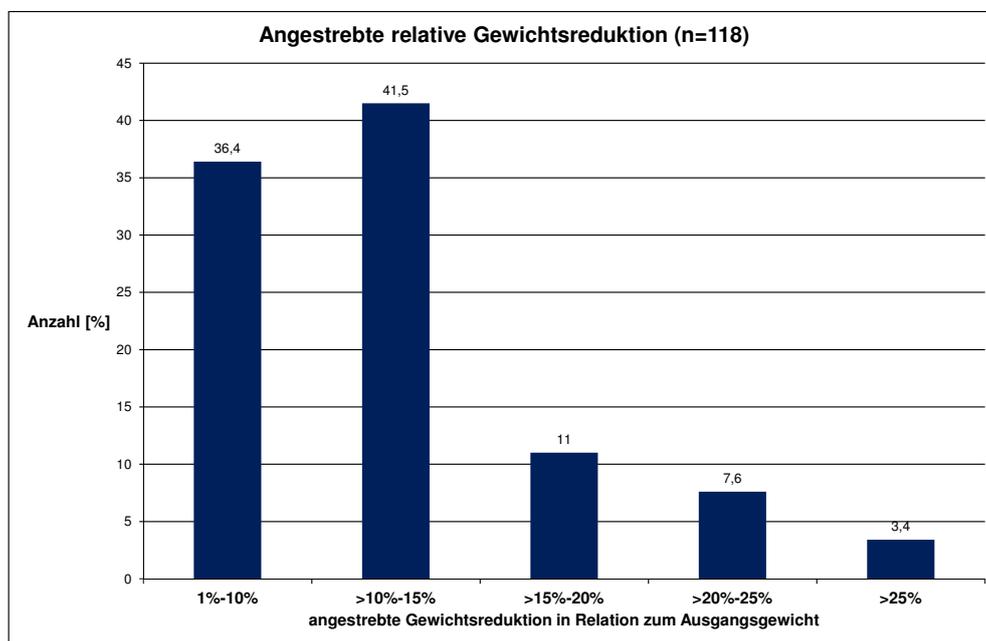


Abbildung 3.14: **Prozentuale Verteilung der gewünschten Gewichtsreduktion nach Kategorienbildung; n = 118.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

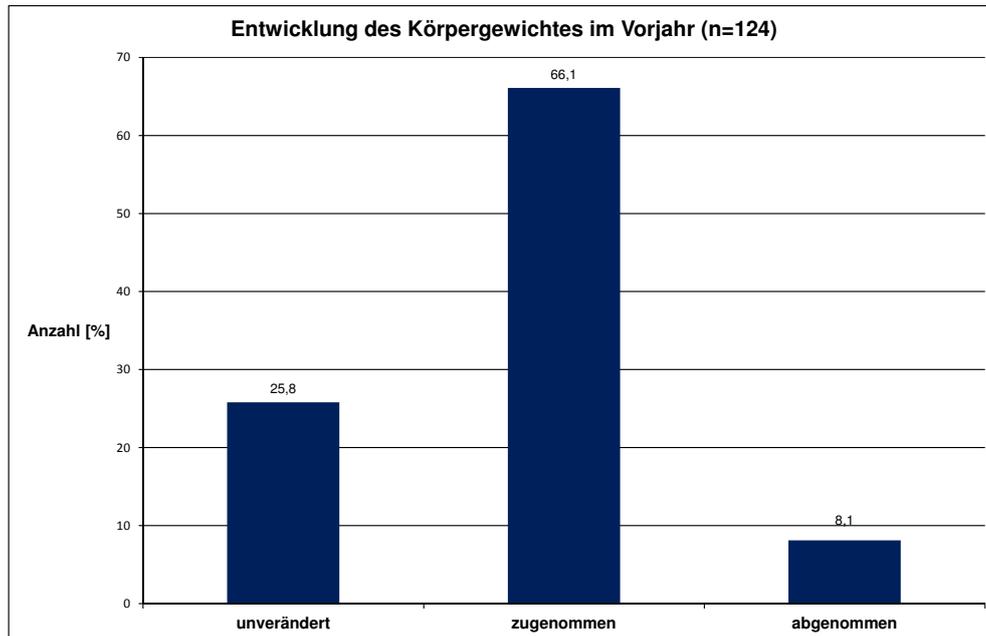


Abbildung 3.15: **Prozentuale Verteilung der Körpergewichtsentwicklung im vorangegangenen Jahr; n = 124.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Frage 12: **Wie hat sich Ihr Körpergewicht im vorangegangenen Jahr entwickelt?**

- ist unverändert geblieben
- ist angestiegen
- ist geringer geworden

98 % (124 Personen) beantworteten diese Frage. 66,1% der Studienteilnehmer gaben eine Gewichtszunahme im vorangegangenen Jahr an, bei 25,8 % stagnierte das Gewicht und 8,1 % verloren Körpergewicht. Durch die Beantwortung kann eine Entwicklung des Körpergewichts dargestellt werden und grobe Rückschlüsse über die aktuelle Situation hinaus ermöglicht werden. Abbildung 3.15 zeigt, dass ein Drittel der Personen keine Gewichtszunahme oder sogar eine Gewichtsreduktion im vorangegangenen Jahr angab.

Frage 13: **Welches zeitliche Ziel haben Sie sich gesetzt, um Ihr Wunschgewicht zu erreichen?** (in Monaten/Jahren)

91 Personen (72,2 %) gaben ein zeitliches Ziel an, ihr Wunschgewicht zu erreichen. Um auch in diesem Fall einen Vergleich der Aussagen zu ermöglichen, wurden die Angaben

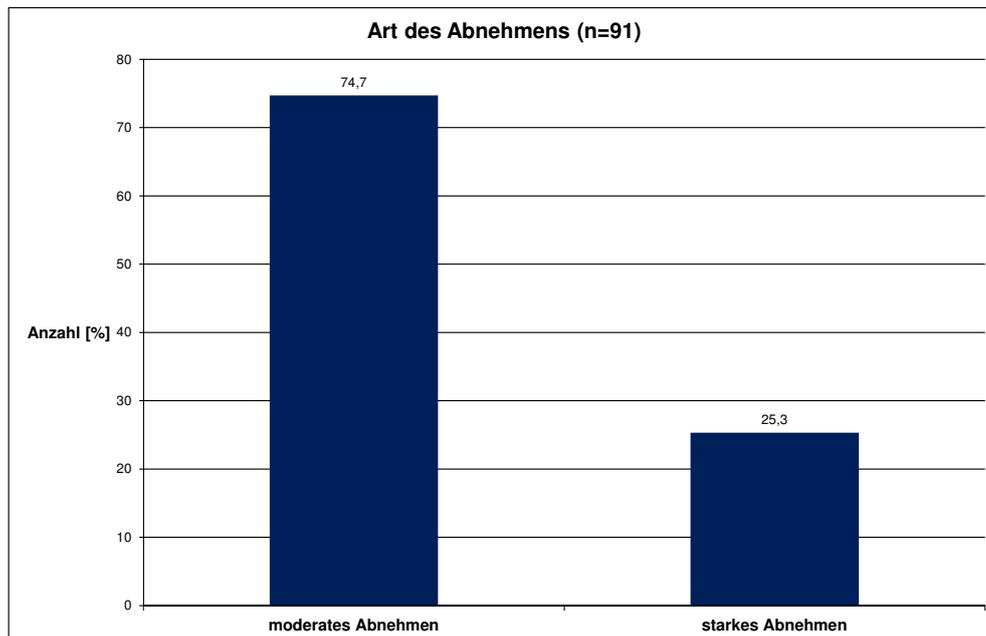


Abbildung 3.16: **Prozentuale Verteilung der Absichten von Studienteilnehmern, Körpergewicht in einem von ihnen angegebenen Zeitraum zu reduzieren; n = 91.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

aus Frage 11, zum eigentlichen Gewichtsverlust, ins Verhältnis zu der Zeitspanne gesetzt. Die zahlreichen Ergebnisse wurden den zwei Kategorien *moderates Abnehmen* und *starkes Abnehmen* zugeordnet (siehe Abbildung 3.16). Als Richtlinie dienen Empfehlungen des Gesundheitsministeriums der USA, dem *U.S. Department of Health and Human Service (National Heart, Lung, and Blood Institute 2014)*. Nach Umrechnung der *pounds* in Kilogramm entstehen somit Bereiche von knapp einem Kilogramm bis hin zu 3,7 Kilogramm pro Monat, die unter „gesundem Abnehmen“ zu verstehen sind. Die geringste, berechnete Abnehmrate betrug 0,3 kg/Monat, während eine Person beabsichtigte, 11 Kilogramm Körpergewicht pro Monat zu reduzieren. Insgesamt bevorzugte der Großteil (74,7%) eine moderates Abnehmtempo.

Tabelle 3.10: **Absolute und relative Häufigkeiten der Gründe abzunehmen;**  $n = 90$ . (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

<b>Abnehmgrund</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>gültige Prozent</b>
gesundheitliche Gründe	9	10
besseres Aussehen	17	18,9
auf Anraten des Arztes	1	1,1
fühle mich dann besser und fitter	63	70
Gesamt	90	100

Frage 14: **Warum möchten Sie abnehmen?**

(bitte nur eine Möglichkeit ankreuzen)

- gesundheitliche Gründe
- besseres Aussehen
- auf Anraten des Arztes
- fühle mich dann besser und fitter

Bei der Auswertung dieser Frage fiel ein grundsätzliches Problem auf. In vielen Fällen (36 Fälle, 28,6 %) wurde von den Interviewern übersehen/vergessen, dass nur eine Antwort gegeben werden sollte. Zu berücksichtigen sind daher die gültigen Antworten von 90 Personen. Die meisten von ihnen, 70 %, wählten *fühle mich dann besser und fitter* als vordergründig aus. 18,9 % gaben *besseres Aussehen* an, 10 % betitelten *gesundheitliche Gründe* und eine Person (1,1 %) nannte die *Empfehlung des Arztes* als ursächlich für den Wunsch, abzunehmen.

Die Motivation der Kunden, abzunehmen, wird deutlich, nachdem die Gründe für eine Gewichtsreduktion zunächst in Tabelle 3.10 aufgelistet und anschließend in Abbildung 3.17 abgebildet wurden. Dabei wurden die Themenbereiche *gesundheitliche Gründe* und *auf Anraten des Arztes* zu einem Punkt „Gesundheit“ zusammengefasst und analog dazu *besseres Aussehen* und *fühle mich dann besser und fitter* zu einem Bereich, der weniger durch mögliche Erkrankungen oder Folgeschäden für den Organismus geprägt ist, sondern eher durch das Lebensgefühl. Somit zeigt sich, dass der Entschluss, abzunehmen, weniger stark durch gesundheitliche Einschränkungen oder Gefahren zustande kommt, sondern vermehrt durch den Ausblick auf ein positiveres Lebensgefühl, ermöglicht beispielsweise durch eine bessere Figur. Als eine weitere Limitation dieser Frage ist zu nennen, dass sich während der Beantwortung eine Tendenz hin zu *fühle mich dann besser und fitter* abzeichnete. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die anderen Gründe recht hart formuliert sind, während der letzte Grund weicher formuliert ist und daher möglicherweise intuitiv präferiert wird.

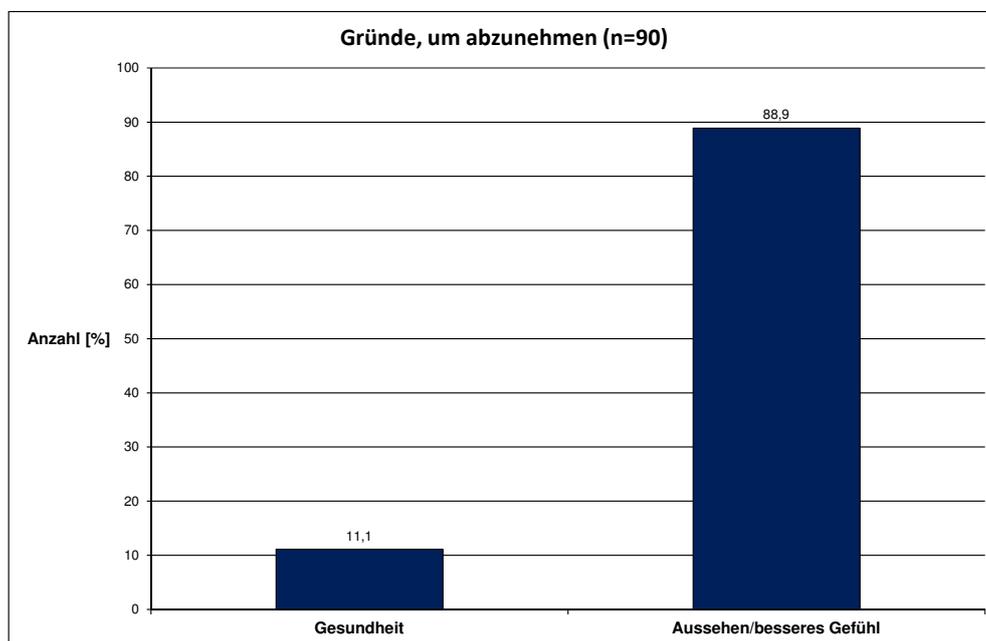


Abbildung 3.17: **Prozentuale Verteilung der Kundenambitionen, Körpergewicht zu reduzieren nach Kategorienbildung; n = 90.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Tabelle 3.11: **Absolute und relative Häufigkeiten der Gründe, in der Apotheke Produkte zum Abnehmen zu erwerben bzw. sich beraten zu lassen; n = 119, Mehrfachantworten enthalten.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Motivation, in die Apotheke zu gehen	Häufigkeit	Prozent	gültige Prozent
Anraten des Arztes	5	4,2	3,6
Bekannte/Freunde	42	35,3	30,2
Zeitschriften	37	31,1	26,6
Sonstiges	55	46,2	39,6
Gesamt			100

Frage 15: **Wodurch entstand Ihre Motivation, in der Apotheke Produkte zum Abnehmen zu kaufen bzw. sich beraten zu lassen?**

(Mehrfachantworten möglich)

- auf Anraten des Arztes
- durch Bekannte oder Freunde
- durch Zeitschriften (z. B. Apothekenumschau)
- durch:

119 Teilnehmer (94,4 %) benannten, wodurch ihre Motivation entstand, in der Apotheke nach Produkten zum Abnehmen zu fragen bzw. sich diesbezüglich beraten zu lassen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.11 aufgeführt. 39,6 % gaben *Sonstiges* als Grund an. Diese Angaben werden abermals in einer Mindmap (Abbildung 3.18) genauer dargestellt. Ferner wurden 30,2 % durch *Bekannte/Freunde* auf die Apotheke aufmerksam gemacht. Für 26,6 % entstand die Motivation durch Lesen von *Zeitschriften* mit entsprechenden Artikeln und weitere 3,6 % (5 Personen) kamen *auf Anraten des Arztes* in die Apotheke.

Die Fragen 16, 17 und 18 befassen sich mit dem soziodemographischen Hintergrund und wurden bereits zu Anfang des Ergebnisteils behandelt.

Frage 19: **Sie haben selbstverständlich das Recht, in unterschiedlichen Apotheken Ihre Einkäufe zu erledigen, nutzen Sie dieses Recht?**

- gehe nur in eine Apotheke
- habe eine Stammapotheke und gehe nur selten in eine andere
- gehe immer in die Apotheke, die am günstigen gelegen ist bzw. zu dem Zeitpunkt geöffnet hat oder gerade auf dem Weg liegt

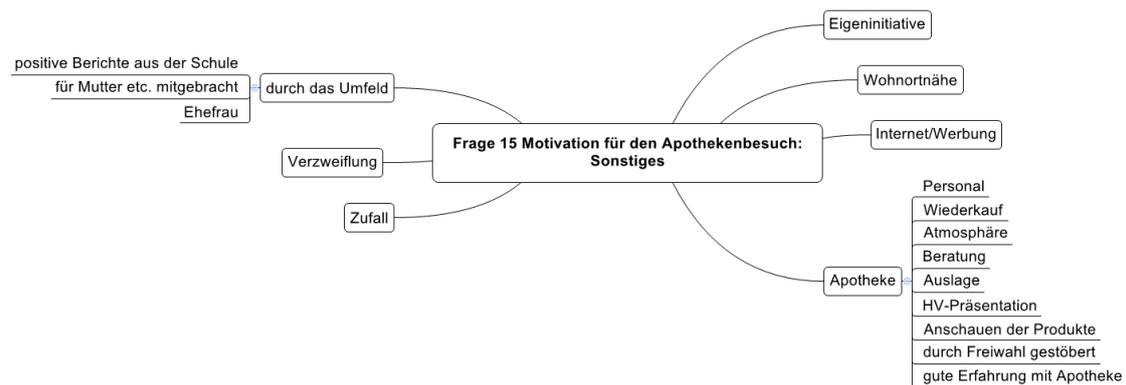


Abbildung 3.18: **Kategorienbildung der Motivation, in die Apotheke zu kommen, die unter Sonstiges angegeben wurden.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Dem Kunden wird an dieser Stelle ebenfalls mitgeteilt, dass diese Frage lediglich aus dem Grund gestellt wird, um nachfolgende Kritik oder ein eventuelles Lob auf die „eigene“ Apotheke zu beziehen oder „neutral“ zu behandeln. 123 Personen (97,6 %) äußerten sich zu dieser Frage.

Wie Abbildung 3.19 zeigt, suchte die Mehrheit der Kunden (40,7 %) verschiedene Apotheken auf, in der Regel die, die am günstigsten gelegen war. 31,7 % der Befragten erklärten, dass sie zumeist in eine Apotheke gehen, aber gelegentlich auch Ausnahmen machten, während 27,6 % angaben, eine feste Stammapotheke zu haben, in der sie ihre Einkäufe tätigen.

Frage 20: **Wie zufrieden sind Sie mit der Beratung in Bezug auf Methoden zum Abnehmen oder Produkten, die Sie in der Apotheke bekommen?**

sehr-unzufrieden    unzufrieden    teils/teils    zufrieden    sehr-zufrieden

Abbildung 3.20 stellt die Zufriedenheit der Kunden bezüglich der Beratung durch das Apothekenpersonal dar. Die Befragten hatten dabei die Möglichkeit, von *sehr unzufrieden* bis hin zu *sehr zufrieden* zu stimmen. 113 Personen (89,7 %) teilten ihre Meinung mit. 2 Personen (1,8 %) gaben an, dass sie *sehr unzufrieden* mit der Beratung waren, 5 Befragte (4,4 %) waren unzufrieden und 8 Personen (7,1 %) gaben *teils/teils* als Antwort. Jeweils 49 der Befragten (43,4 %) gaben an, dass sie *zufrieden* oder *sehr zufrieden* mit der Beratung in den Apotheken waren.

Frage 21: **Zu welchem Thema würden Sie gerne intensiver beraten werden?**

Bei dieser Hybridfrage war eine Mehrfachnennung möglich. Insgesamt wurden 18 The-

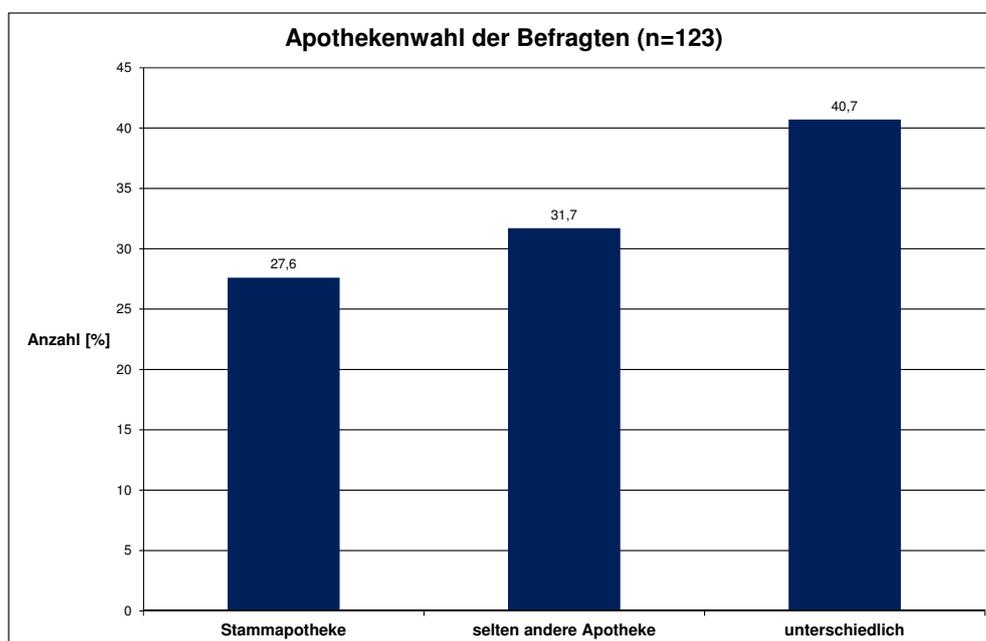


Abbildung 3.19: **Prozentuale Verteilung der Apothekenwahl; n = 123.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

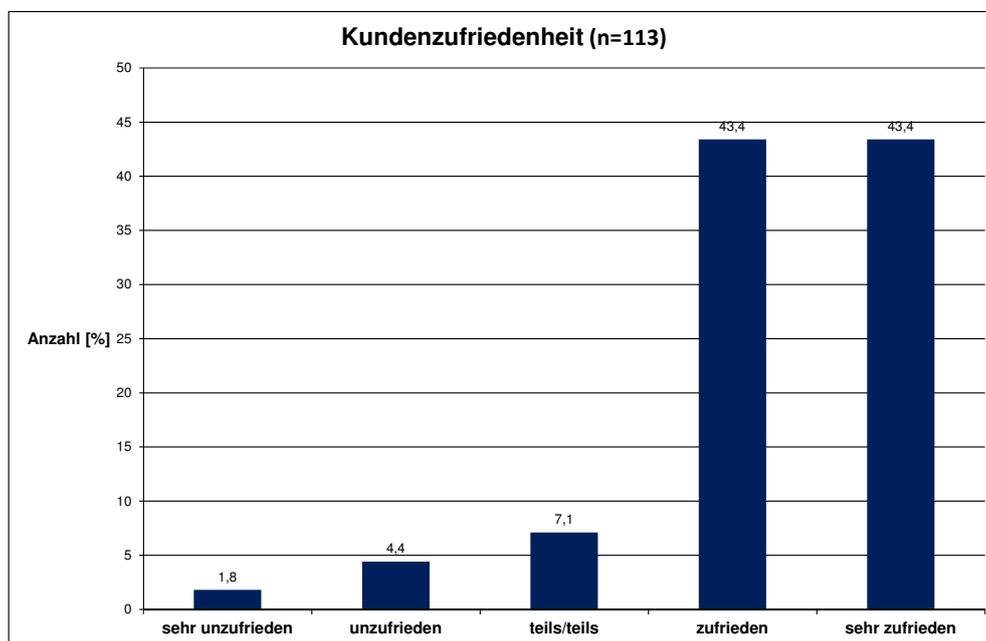


Abbildung 3.20: **Prozentuale Verteilung der Kundenzufriedenheit in Bezug auf die Beratung zum Thema Übergewicht; n = 113.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

mengebiete und zusätzlich der Punkt *Sonstiges* zur Auswahl gestellt, sodass die Kunden eigene Vorschläge machen konnten. 82 Personen (65,1%) beantworteten die Interessensfrage mit insgesamt 163 Antworten. Die größte Nachfrage galt der *Hautpflege*, für die sich 36,6% der Befragten interessierten, gefolgt vom Thema *Übergewicht/Schlankheit* mit 25,6%. Die weitere Auflistung kann Tabelle 3.12 entnommen werden, in der die Themen nach absteigendem Interesse geordnet wurden. Themenvorschläge der Kunden unter dem Punkt *Sonstiges* sehen wie folgt aus:

- was aktuell ist
- Homöopathie
- Biochemie
- Leber/Galle
- Arthrose (2-mal)
- Rheuma (2-mal)
- Neurodermitis
- Wechseljahre

Frage 22: **Fallen Ihnen Verbesserungsvorschläge ein, die in der Apotheke berücksichtigt werden sollten, um Ihre Wünsche noch besser erfüllen zu können?**

Verbesserungsvorschläge wurden von 2 Personen (1,6%) gemacht. Die beiden Vorschläge lauten: *Diskretion* und *passendes Infomaterial/Broschüren*.

### 3.3.4 Gesonderte Berechnungen zum BMI

Nach Vorstellung des gesamten Fragebogens wird auf einige Aspekte nochmals gesondert eingegangen. Zentrale Punkte dieser Arbeit sind Übergewicht und dessen Folgeerkrankungen sowie Möglichkeiten, Körpergewicht zu reduzieren. Als Maß für die Bestimmung des Körpergewichtes wurde der BMI herangezogen. Im Folgenden wird untersucht, ob und wie stark sich verschiedene Erhebungsmerkmale und der BMI gegenseitig beeinflussen. Zu diesem Zweck wurden Kontingenztafeln eingesetzt. Das vorab festgelegte Signifikanzniveau beträgt jeweils  $\alpha = 0,05$ . Kleine Fallzahlen stellen ein Problem dar, da sie die Aussagekraft und Signifikanz der Ergebnisse einschränken können. Um diesem Problem bestmöglich entgegenzuwirken wurden Kategorien gebildet, die die ursprünglich ausgewählten Einteilungen

**Tabelle 3.12: Absolute und relative Häufigkeiten der Kundenwünsche in Bezug auf eine intensivere Beratung; n = 82, Mehrfachantworten enthalten.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

<b>Beratungsthema</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>gültige Prozent</b>
Hautpflege	30	36,6	18,4
Übergewicht/Schlankheit	21	25,6	12,9
Kosmetika	15	18,3	9,2
Schlafstörungen	13	15,9	8
Fitnessprodukte	12	14,6	7,4
Gesundheit	10	12,2	6,1
Allergie	9	11	5,5
Nervosität/Unruhe	8	9,8	4,9
Venenerkrankungen	7	8,5	4,3
Naturarzneimittel	6	7,3	3,7
Sonnenschutz	5	6,1	3,1
Allgemeine Erschöpfung	4	4,9	2,5
Diätetika	4	4,9	2,5
Herzkreislaufbeschwerden	4	4,9	2,5
Gastrointestinalbeschwerden	4	4,9	2,5
Osteoporose	3	3,7	1,8
Sonstiges	8	9,8	4,9
Stärkungsmittel	0	0	0
Mineralstoff-/Vitaminpräparate	0	0	0
<b>Gesamt</b>			<b>100</b>

zusammenfassen. Zum Beispiel wurde im Fall des BMI eine Einteilung in drei Kategorien vorgenommen. Kategorie 1 beinhaltet Personen mit einem BMI von 20 kg/m<sup>2</sup> bis 24,99 kg/m<sup>2</sup> (Normalgewicht), Kategorie 2 fasst alle mit einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> bis 29,99 kg/m<sup>2</sup> (Präadipositas) zusammen und in Kategorie 3 befinden sich alle Befragten mit einem BMI von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>. Auf diese Weise wurde versucht, dass möglichst wenig Zellen in den Kontingenztafeln eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 aufweisen<sup>2</sup>, so dass die Aussagekraft erhöht wird bzw. Tests überhaupt zur Anwendung kommen können.

Mehrfach wurde auf Folgeerkrankungen eingegangen, die durch ein hohes Körpergewicht begünstigt und unter dem metabolischen Syndrom zusammengefasst werden. Durch Gegenüberstellung der Fragen 1 und 5, die sich auf die Diagnosestellung bestimmter Erkrankungen bzw. auf eine Tabletteneinnahme beziehen und dem BMI wird überprüft, ob zwischen den jeweiligen Erhebungsmerkmalen ein Zusammenhang besteht.

Im ersten Fall konnten 124 Antworten (98,4 %) in die Auswertung miteinbezogen werden. Ursprünglich wurde nach acht Erkrankungen<sup>3</sup> gefragt. Diese wurden für die Kontingenztafel alle zu dem Ereignis *Erkrankung* zusammengefasst. Die Antwortmöglichkeit *Adipositas* wurde nicht mit aufgenommen, da davon ausgegangen werden muss, dass zwingend ein Zusammenhang zwischen BMI des Befragten und Diagnosestellung bestanden hat. In Tabelle 3.13 ist die Gegenüberstellung aufgeführt. In der Gruppe, die bisher keine Diagnosestellung zu den entsprechenden Erkrankungen erhalten hat (83 Personen, 66,9 %), nimmt der Personenanteil mit steigender BMI-Kategorie ab (von 39,8 % auf 22,9 %), während es sich in der Gruppe mit Diagnosestellung entgegengesetzt verhält (von 12,2 % auf 46,3 %).

In Frage 5 wurde angegeben, ob die Studienteilnehmer auf die regelmäßige Einnahme von Arzneimitteln angewiesen waren und ferner, ob sich unter den Medikamenten bestimmte Arzneimittelgruppen befanden, die im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom stehen. Insgesamt nahmen 52 Personen (41,3 %; n = 126) Medikamente ein, 28 (22,2 %) von ihnen Arzneimittel aus den erwähnten Gruppen. Die Kontingenztafel der Erhebungsmerkmale *Tabletteneinnahme* und *BMI* ist in Tabelle 3.14 dargestellt und bezieht sich auf diese 28 Personen. 16 Befragte (57,1 %) aus Gruppe 1 waren adipös, 10 Befragte (35,7 %) übergewichtig und 2 (7,1 %) hatten Normalgewicht. Es zeichnet sich eine Tendenz ab, nach der eine Tabletteneinnahme umso wahrscheinlicher wird, je höher der BMI ist.

Des Weiteren ist der Einfluss von Methoden des sogenannten Selbstmanagements, das ausführlich in 4.2 beschrieben wird, auf den BMI von Interesse. In Frage 7 wird das Wie-

<sup>2</sup>Solange weniger als ein Fünftel der Zellen eine erwartete Häufigkeit von kleiner als 5 haben, kann die Durchführung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest sinnvoll sein (Eckstein 2008).

<sup>3</sup>Es wurde nach *Adipositas*, *Hypertonie*, *Diabetes mellitus Typ 2*, *Dyslipidämie*, *Gallensteinleiden*, *Arthrose*, *Myokardinfarkt* und *Gicht* gefragt.

Tabelle 3.13: **Kreuztabelle mit Angaben zur Diagnosestellung durch den Arzt und zum BMI; n = 124.** Chi-Quadrat nach Pearson = 11,848; p = 0,003; Cramér-V = 0,309. (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

	Diagnose			Gesamt
	0*	1**		
<b>BMI-Kategorien</b>	<b>1</b>	33	5	38
	<b>2</b>	31	17	48
	<b>3</b>	19	19	38
<b>Gesamt</b>		83	41	124

\* keine Diagnosestellung erhalten  
 \*\* Diagnosestellung erhalten

Tabelle 3.14: **Kreuztabelle mit Angaben zur Tabletteneinnahme und zum BMI; n = 124.** Chi-Quadrat nach Pearson = 14,889; p = 0,001; Cramér-V = 0,347. (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

	Tabletteneinnahme			Gesamt
	0*	1**		
<b>BMI-Kategorien</b>	<b>1</b>	36	2	38
	<b>2</b>	38	10	48
	<b>3</b>	22	16	38
<b>Gesamt</b>		96	28	124

\* keine regelmäßige Tabletteneinnahme bzw. Einnahme anderer Wirkstoffgruppen  
 \*\* regelmäßige Tabletteneinnahme

Tabelle 3.15: **Kreuztabelle mit Angaben zur Tabletteneinnahme und zum BMI; n = 123.** Chi-Quadrat nach Pearson = 9,670; p = 0,008; Cramér-V = 0,280 . (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

	Gewichtskontrolle		
	0*	1**	Gesamt
<b>BMI-Kategorien</b>			
<b>1</b>	11	27	38
<b>2</b>	11	37	48
<b>3</b>	20	17	37
<b>Gesamt</b>	42	81	123

\* nein, monatlich oder vierteljährlich  
 \*\* täglich und wöchentlich

geverhalten angegeben, welches zu den Methoden des Selbstmanagements zählt. Auch in diesem Fall wurden die eigentlichen Kategorien *nein*, *täglich*, *wöchentlich*, *monatlich* und *vierteljährlich* zusammengefasst. Eine wöchentliche Gewichtskontrolle reicht in der Regel aus, um sowohl die Gewichtsreduktion zu unterstützen als auch eine Gewichtsstabilisierung in der Phase nach erfolgtem Gewichtsverlust zu fördern (Burke *et al.* 2011). Aus diesem Grund wurden die tägliche und wöchentliche Kontrolle einem ausreichenden Monitoring zugeteilt (Kategorie 1) und es entstand eine Kontingenztabelle, die in Tabelle 3.15 dargestellt ist. Es sind 123 Antworten (97,6 %) abgebildet. Knapp zwei Drittel (65,9 %) der Befragten wogen sich regelmäßig. Von ihnen waren 45,7 % übergewichtig, ein Drittel normalgewichtig und 21 % adipös. Von den Personen, die keine ausreichend regelmäßige Gewichtskontrolle durchführten, waren 20 (47,6 %) der 42 Befragten adipös und jeweils 11 normal- oder übergewichtig.

Zuletzt wurde überprüft, ob der BMI und Sporteinheiten korrelieren. In Frage 2 wurden Angaben dazu gemacht, inwieweit Sport oder Bewegung als ein Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt wurde. Für die Kontingenztabelle (siehe Tabelle 3.16) wurde erneut eine Einteilung übernommen, in der die Angaben der Einheiten addiert und in Minuten umgerechnet wurden. Aus der Gegenüberstellung lässt sich keine Tendenz entnehmen. Auffällig ist, dass in der Gruppe der Teilnehmer, die das intensivste Sportprogramm betrieben, die meisten übergewichtigen und adipösen Personen vorzufinden sind. Es ist jedoch zu beachten, dass der BMI das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Befragung wiedergibt und nicht zwangsläufig während oder kurz nach dem Bewegungsprogramm.

Tabelle 3.16: **Kreuztabelle mit Angaben zu sportlichen Aktivitäten und zum BMI; n = 123.** Chi-Quadrat nach Pearson = 3,486; p = 0,746; Cramér-V = 0,119 . (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

		Bewegung und Sport [Min./Woche]				Gesamt
		0	≤ 149	150-199	≥ 200	
BMI-Kategorien	1	5	9	6	18	38
	2	6	10	4	27	47
	3	4	5	7	22	38
Gesamt		15	24	17	67	123

# Kapitel 4

## Diskussion

### 4.1 Abverkaufsstatistik, Geschlechterverteilung und Motivation

In Form von Apothekern und PTAs stehen in öffentlichen Apotheken qualifiziertes Personal zur Verfügung, welches einen wertvollen Beitrag zu der Prävention und Therapie von Übergewicht leisten kann. In Deutschland sind zwei Drittel (67 %) der Männer und mehr als die Hälfte der Frauen (53 %) übergewichtig (Mensink *et al.* 2013, S. 788). Es besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Fachwissen, das in Apotheken in Anspruch genommen werden kann und der tatsächlichen Nachfrage. Scheinbar werden öffentliche Apotheken in einem zu geringen Umfang als Ansprechpartner für diese Problematik wahrgenommen.

Diese Arbeit eruiert, welche Personengruppen in die Apotheke kommen, um Produkte zum Abnehmen zu erwerben oder sich beraten zu lassen. Ferner wird beantwortet, wie diese auf die Apotheke aufmerksam werden. Hierdurch können Handlungsempfehlungen abgeleitet werden, wie zukünftig eine mehr übergewichtige Personen als Kunden gewonnen werden können, um somit einen aktiven Beitrag zur Bekämpfung des epidemiologischen Problems Übergewicht zu leisten und die Rolle der Apotheken in Deutschland langfristig zu stärken.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Umfrage interpretiert und unter Berücksichtigung der vorangegangenen Kapitel, insbesondere 2.3 mit Erläuterungen zu Wirkprinzipien der Arzneistoffe und 2.4, den Therapiemöglichkeiten, diskutiert. Es erfolgt eine Eingliederung in den aktuellen Kontext der Literatur. Im Anschluss wird auf die Möglichkeiten eingegangen, die einer öffentlichen Apotheke zur Verfügung stehen, um Übergewichtigen effizienter zu helfen.

Im Zeitraum vom 29.10.2012 bis zum 10.09.2013 wurden Kunden, die sich Beratung zum Thema Übergewicht einholten bzw. Produkte mit der Indikation Gewichtsreduktion

kaufte, gefragt, ob sie an einer Umfrage teilnehmen würden. In diesen elf Monaten kamen lediglich neun Personen in die Apotheke, um sich, losgelöst von einem speziellen Präparatwunsch, beraten zu lassen. Insgesamt erklärten sich 126 Personen in den fünf Apotheken zur Teilnahme bereit. 126 Personen kauften bzw. fragten nach insgesamt 119 Produkten. Dies spiegelt allerdings nicht die Gesamtmenge von Produkten wider, die in diesem Zeitraum in den Apotheken erworben wurde, da viele Kunden mangels Zeit oder Interesse nicht an der Studie teilnahmen. Um einen Überblick über die Anzahl an Produkten zum Abnehmen zu erhalten, wurde eine Abverkaufsstatistik erstellt. In dieser sind alle Produkte einzeln mit dem jeweiligen Abverkauf für den genannten Zeitraum aufgelistet. Die komplette Übersicht befindet sich im Anhang in Tabelle B.1. Die Statistik bezieht sich auf die Abverkäufe in der Apotheke in Verl, wo der Großteil (knapp 80 %) der Teilnehmer befragt wurde. Es wurden insgesamt 686 Produkte erworben (inklusive der Produkte, die von den Studienteilnehmern gekauft wurden). Auch unter den Kunden, die nicht an der Umfrage teilnahmen, war die Nachfrage der Mahlzeitenersatzmittel mit 539 (78,6 %) verkauften Packungen am größten. Almased wurde in dem Zeitraum am häufigsten verkauft, insgesamt 327-mal (47,7% aller gekauften Produkte und 60,7% aus der Produktkategorie der Mahlzeitenersatzmittel), gefolgt von Vitasan mit 160 Nachfragen (29,7%). Die restlichen Produkte wurden den Kategorien *freiverkäuflich*, *verschreibungspflichtig* und *homöopathische Produkte* zugeordnet. 93-mal (13,6 %) wurden freiverkäufliche Mittel gekauft; zumeist Formoline L 112. Dieser Kategorie wurde auch das Produkt Yokebe plus Stoffwechsel aktiv zugeordnet. Durch die Einnahme soll der Stoffwechsel angeregt werden, um Körperfett besser zu „verbrennen“. Laut Hersteller soll das Produkt mit den Mahlzeitenersatzmitteln kombiniert werden. Unter den homöopathischen Produkten (32 Nachfragen, 4,7 %) wurde die Schüßler Diät bevorzugt und in der Kategorie der verschreibungspflichtigen Arzneimittel (22 Nachfragen, 3,2 %) wurde das Sympathomimetikum Norpseudoephedrin mit dem Handelsnamen Alvalin am häufigsten rezeptiert (16-mal). Die Statistik zeigt, dass knapp 6-mal so viele Produkte gekauft, als durch die Studie erfasst wurden. Die Anzahl von 686 Nachfragen ist nicht gleichzusetzen mit 686 Kunden, da ein großer Anteil auf die gleiche Kundschaft zurückgeht, die lediglich Folgepackungen für die entsprechende Diät kaufte. Es wird jedoch deutlich, dass mehr Personen die Apotheke als Anlaufstelle für Abnehmprodukte nutzen, als durch die Umfrage erfasst wurden.

Der Fragebogen setzt sich aus 15 Fragen zum Thema Gesundheit zusammen, die durch 7 Fragen ergänzt wurden, um den soziodemographischen Hintergrund zu erfassen und darüber hinaus Feedback für die jeweilige öffentliche Apotheke zu erhalten. Besonders stark fällt die unterschiedliche Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer mit lediglich 10 männlichen Teilnehmern (7,9 %) aus. Dieses Verhältnis ist keineswegs repräsentativ für die übergewichtige Gesamtbevölkerung in Deutschland. Die im Vierjahresrhythmus durchgeführten Erhebungen des Mikrozensus der Jahre 1999 bis 2009 sind in Abbildung 4.1

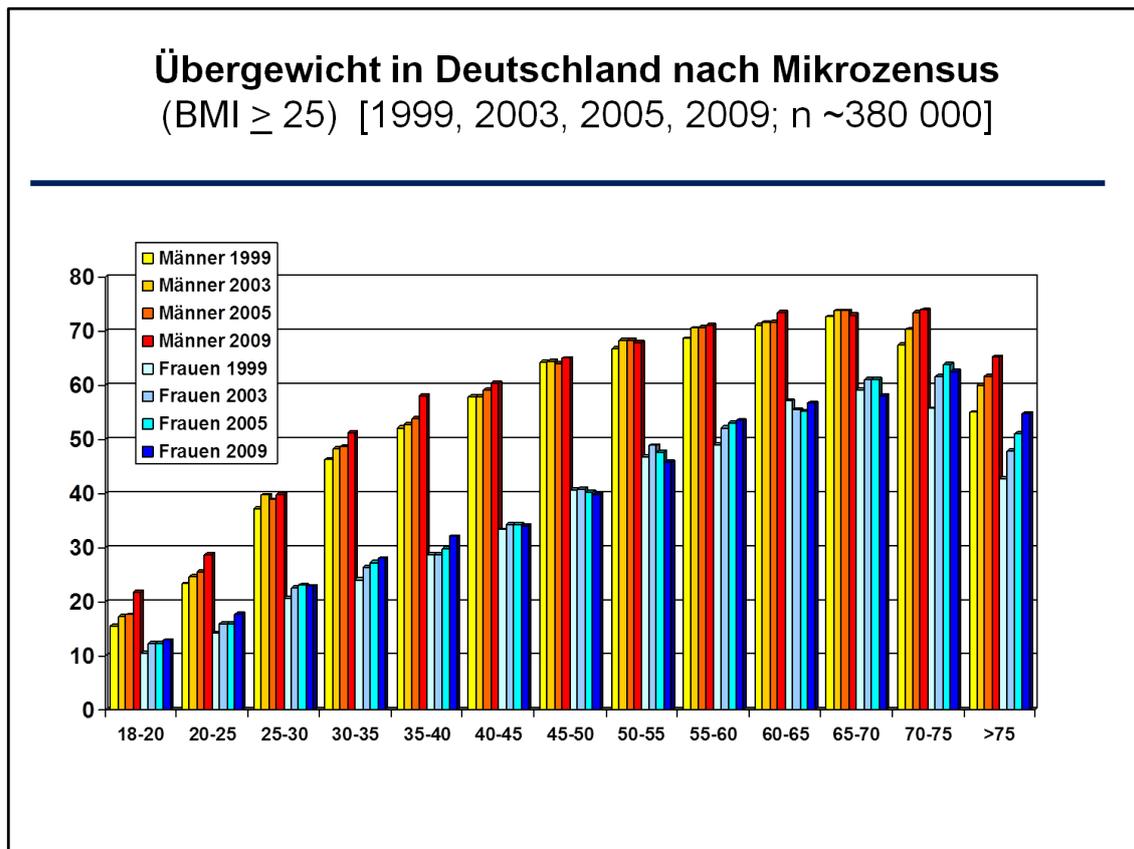


Abbildung 4.1: **Prozentuale Verteilung von Übergewicht in Deutschland.**

Die Abbildung basiert auf Daten des statistischen Bundesamtes aus den Jahren 2000, 2004, 2006 und 2009.

dargestellt. Auf der Abzisse sind einzelne Altersklassen angeordnet, die Ordinate gibt die prozentuale Verteilung der übergewichtigen Männer und Frauen, die an der jeweiligen Befragung teilnahmen, wieder. Aus der Grafik wird deutlich, dass in den meisten Altersklassen anteilmäßig mehr Männer übergewichtig sind. Bereits ab einem Alter von 18 Jahren haben etwa 5 % mehr Männer einen BMI oberhalb von  $25 \text{ kg/m}^2$ . Bei beiden Geschlechtern ist ein ansteigender Verlauf der Kurve zu beobachten bis hin zu einer Stagnation in einem Alter von 60 bis 70 Jahren bei den Männern. In dieser Altersklasse sind circa 70 % der Männer übergewichtig. Daraufhin fällt die Kurve ab. Bei den Frauen ist das Maximum etwas später in einem Alter von 70 bis 75 Jahren vorzufinden mit einem prozentualen Anteil von etwa 60 %. Im weiteren Verlauf nähern sich die Kurven einander stärker an.

Es gibt diverse Ursachen für die Tatsache, dass weniger Frauen als Männer übergewichtig sind. Ein Grund dafür könnte in der gezielten Ansprache durch Werbung in elektronischen Medien und Printmedien liegen und daraus resultierend, einem stärkeren Aktivwerden der weiblichen Bevölkerung. Diese Überlegung wird durch Beobachtungen der Werbe- und Internetauftritte der meist gekauften Produkte in dieser Umfrage unterstützt. Das beliebteste

Produkt mit 60 Nachfragen war Almased, gefolgt von Vitasan. Sowohl die TV-Werbung von Almased Wellness als auch die Website der Produkte sind eindeutig auf die Zielgruppe Frauen ausgerichtet. Eine 2013 durchgeführte Umfrage verglich das Interesse von Männern und Frauen an Informationen zu Schlankheitskost. 18,8 % der Frauen äußerten etwas bis starkes Interesse, während lediglich 5,8 % der Männer an diesen Informationen interessiert waren (Statista 2014a). Dies sind Gründe, die zumindest teilweise die größtenteils weibliche Kundschaft und deren geringeres Übergewicht erklären können.

Menschen, die regelmäßig Medikamente einnehmen, gehen häufiger in Apotheken. Die Einnahme von Medikamenten steigt mit zunehmendem Alter an, daher kommen vermehrt Personen ab etwa 60-70 Jahren in die Apotheke<sup>1</sup>. Ein anderer Kundenstamm sind (junge) Mütter und Väter, die eine Vielzahl von Untersuchungen und Impfterminen mit ihren Kindern wahrnehmen. Diese beiden Personengruppen verbringen verhältnismäßig viel Zeit in Apotheken. Sie nehmen überwiegend gerne eine intensivere Beratung in Anspruch, verglichen mit solchen Kunden, die lediglich seit Jahren ein Schilddrüsenmittel oder gelegentlich eine Packung Analgetika benötigen. Interessant ist demnach die Frage, ob es bestimmte Altersgruppen gibt, die bevorzugt in die Apotheke kommen, um dort Produkte zum Abnehmen zu kaufen oder sich beraten zu lassen. Sind es Altersgruppen, die relativ viel Zeit in der Offizin verbringen oder die grundsätzlich selten dort anzutreffen sind? Wie werden letztere auf die Apotheke aufmerksam?

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug knapp 45 Jahre. Mit einer Standardabweichung von fast 15 Jahren hatten die meisten Befragten ein Alter zwischen 30 und 60 Jahren. Knapp 30 % der Studienteilnehmer waren maximal 35 Jahre alt, wie Abbildung 3.1 zeigt. Da sich der größte Anteil der Befragten (33,1 %) bereits recht früh, zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr, erste Gedanken über das eigene Körpergewicht machte und circa 25 % noch vor Vollendung des 30. Lebensjahres, ist es nicht verwunderlich, dass Personen in diesem Alter bereits nach Produkten zum Abnehmen fragen, siehe Abbildung 3.12. Analog zur Verteilung des Übergewichtes in Deutschland nimmt die Nachfrage mit steigendem Alter zu. Die stärkste Kaufkraft zeigte die Altersklasse der 46-55-Jährigen (25,4 %). Nach diesem Maximum im Kurvenverlauf sinkt die prozentuale Verteilung auf 22,2 % ab, entsprechend der Teilnahme von Personen ab 56 Jahren. Die Gewichtszunahme in der Bevölkerung nimmt dagegen auch nach 55 Lebensjahren weiterhin zu und stagniert (Maximum) bei den Frauen erst in einem Alter von etwa 70 Jahren und bei den Männern zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Zu diesem Zeitpunkt sind 60 % der Frauen und 70 % der Männer übergewichtig. Von den Studienteilnehmern waren hingegen weni-

<sup>1</sup>„Zwei von drei Arzneimittelverordnungen werden in Deutschland an Menschen ab 60 Jahren abgegeben“ (Bundesministerium für Bildung und Forschung 2012).

ger als 10 % über 66 Jahre alt. Diese Altersgruppen kamen offensichtlich nicht zum Zweck der Gewichtsreduktion in die Apotheke. Da aber gerade ältere Personen verhältnismäßig viel Zeit in Apotheken verbringen, sollten sie zukünftig stärker angesprochen werden. Von Vorteil ist, dass die ohnehin stattfindenden Beratungsgespräche genutzt werden können. Zudem wächst die Bindung an eine Stammapotheke mit zunehmendem Alter und erhöhter Arzneimittelaufnahme (IfH 2012). Dies kann ein Ansprechen auf das sensible Thema erleichtern.

Von den Studienteilnehmern hatten knapp 60 % eine Stammapotheke und gingen, wenn überhaupt, nur selten in eine andere Apotheke.

In Frage 15 wurde von 119 Kunden ihre Motivation angegeben, in die Apotheke zu kommen, um dort Beratung in Anspruch zu nehmen oder Produkte zu kaufen. Insgesamt gaben 19 Personen (16 %) unter dem Punkt *Sonstiges* an, dass sie durch die Apotheke selbst dazu veranlasst wurden. Sei es durch die Beratung zuvor, die Präsentation der Freiwahl oder durch Werbung, die in apothekeneigenen Fernsehern läuft. Darunter fielen 10 Personen aus der Altersklasse der 36-55-Jährigen. Neben der Angabe *Sonstiges* (39,6 %) wurden *Empfehlungen von Bekannten oder Freunden* (30,2 %) genannt, die sie auf die Apotheke aufmerksam gemacht haben. Dies zeigt, dass die Apotheken aktiver werden und vermehrt Werbung für ihre Beratungskompetenz machen sollten.

In Frage 12 wurden Angaben zur Entwicklung des Körpergewichtes im vorherigen Jahr gemacht. 66,1 % der Studienteilnehmer ( $n = 124$ ) gaben an, dass ihr Körpergewicht *angestiegen* ist. Die Gewichtszunahme bei zwei Drittel der Personen könnte der Anlass für eine Diät sein.

## 4.2 Gesundheitszustand und Selbstmanagement

Grundlegendes Interesse dieser Umfrage besteht neben der Geschlechterverteilung und Altersstruktur der Kunden daran, ob und wie stark übergewichtig diese waren und ob das Übergewicht bereits negative Auswirkungen hatte. Dies sind Faktoren, die Einfluss darauf nehmen, ob pharmazeutisches Personal allein eine Beratung durchführen kann oder ob zusätzlich eine Arztkonsultation angeraten werden sollte (siehe Abbildung 5.1). Auf den ersten Punkt gehen die Fragen 8 bis 10 des Fragebogens ein. Darin wurden Körpergewicht, Körperlänge und der BMI erfragt bzw. berechnet. Knapp einem Drittel der Befragten ( $n = 122$ ) konnte ein BMI im Normalbereich zugeordnet werden, sodass definitionsgemäß keine Gewichtsreduktion durchgeführt werden müsste. 39,3 % waren übergewichtig, 25,4 % fielen laut Einteilung in den Bereich Adipositas Grad I und jeweils 1,6 % in die verbleibenden Kategorien Grad II und III. Der hohe Anteil normalgewichtiger Teilnehmer spricht dafür, dass sie ein gutes Selbstmanagement durchführten, dementsprechend achtsam waren,

nicht allzu viel Gewicht zuzunehmen und präventiv auf Produkte zum Abnehmen zurückgriffen. Diese Disziplin wurde beispielsweise auch in der 7. Frage untersucht, die Aufschluss über das Gewichtsmonitoring der Personen geben sollte. 36 Befragte gaben an, sich nicht regelmäßig zu wiegen ( $n = 125$ ). Weitere 36 Personen wogen sich täglich und 45 Personen wöchentlich. Das regelmäßige Gewichtsmonitoring wird zu den Methoden des erwähnten Selbstmanagements gezählt. „*Self-monitoring is the centerpiece of behavioral weight loss intervention programs*“ (Burke *et al.* 2011). Besonders in der Phase der Stabilisierung des Körpergewichts nach bereits erfolgter Reduktion wird die (fortgesetzte) regelmäßige Gewichtskontrolle durch die Fachgesellschaften empfohlen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 75-76). Das wöchentliche Wiegen reicht in der Regel aus (Burke *et al.* 2011). Von den Teilnehmern kontrollierten 64,8 % mindestens einmal wöchentlich, also ausreichend häufig, ihr Körpergewicht<sup>2</sup>. Des Weiteren zählt das Führen von Tagebüchern über die gewählte Diät und das Sportprogramm zu den Säulen des Selbstmanagements. Auf diese Weise findet eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion statt.

Um Kenntnisse darüber zu gewinnen, ob bei den Befragten ein Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Kontrolle und dem Körpergewicht besteht, wurde der BMI als ein zentrales Erhebungsmerkmal im Rahmen dieser Umfrage zu Hilfe genommen. In Tabelle 3.15 ist der Test auf Unabhängigkeit zwischen den beiden Merkmalen *BMI* und *Gewichtskontrolle* dargestellt. Die Durchführung des Chi-Quadrat Tests nach Pearson ergibt einen Testvariablenwert<sup>3</sup>  $\chi^2$  von 9,670 mit einem empirischen Signifikanzniveau von  $p = 0,008$  ( $0,008 < 0,05$ ). Dementsprechend kann die Hypothese, dass die beiden Merkmale unabhängig voneinander sind, verworfen und stattdessen ein signifikanter Zusammenhang angenommen werden. Als Maßzahl für die Stärke des Zusammenhangs kommt Pearsons  $X^2$  jedoch nicht in Frage. Aus diesem Grund wurde zusätzlich auf das  $\chi^2$ -basierte Kontingenzmaß  $V$  nach Cramér zurückgegriffen. Je stärker der Zusammenhang ist, desto näher liegt  $V$  an 1. Bei dem vorliegenden Wert von  $V = 0,280$  liegt, je nach Quelle, ein schwacher bis ausgeprägter Zusammenhang vor (Duller 2013; Eckstein 2008).

Somit wird der angenommene Zusammenhang zwischen einem Selbstmanagement, bestehend aus einer regelmäßigen Gewichtskontrolle, und dem BMI durch die empirische Studie bekräftigt.

Weitere Informationen über den Allgemeinzustand der Kunden wurden in den Fragen 1, 5 und 14 eingeholt. In der ersten Frage sollten Erkrankungen benannt werden, die bereits durch den Arzt diagnostiziert wurden. Dadurch kann eine Tendenz abgeleitet werden, ob sich ein starkes Übergewicht bereits in der Manifestation anderer Erkrankungen ausge-

<sup>2</sup>Trotz der häufigen Kontrolle und Auseinandersetzung mit dem Körpergewicht kannten den eigenen BMI hingegen lediglich 35 Personen (27,8 %). Von ihnen waren 65,7 % übergewichtig oder adipös.

<sup>3</sup>Nach der klassischen Testentscheidung würde wegen  $\chi^2 = 9,670 > \chi^2_{0,95;2} = 5,991$  die Unabhängigkeits-Hypothese verworfen werden.

wirkt hat, wie z. B. in einer Dyslipidämie. Die Frage 5 geht auf eine Tabletteneinnahme ein und steht in einem (thematisch) engen Zusammenhang mit der ersten Frage. Die Ergebnisse beider Fragen wurden weiter zusammengefasst und ebenfalls dem BMI in einer Kontingenztafel gegenübergestellt, siehe Tabelle 3.13 und Tabelle 3.14.

Der Chi-Quadrat Test ( $n = 124$ ) liefert einen Wert von  $\chi = 11,848$  mit einer empirischen Signifikanz von  $p = 0,003$ . Die Ausgangshypothese, dass die Höhe des BMI mit der Wahrscheinlichkeit, andere Erkrankungen zu entwickeln, korreliert wird durch den Test nicht verworfen. Ein Cramérs  $V$  von 0,309 zeigt einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und der Entwicklung anderer Erkrankungen.

Diese Aussage wird durch Gegenüberstellung der Ereignisse *Tabletteneinnahme* und *BMI* gestützt. Auch in diesem Fall kann die Hypothese formuliert werden, dass eine Tabletteneinnahme wahrscheinlicher wird, je höher der BMI ist. In der Gruppe 1, die auf die regelmäßige Einnahme von Tabletten angewiesen ist, steigt der Anteil der Befragten mit dem Ausmaß des Übergewichtes an. So waren von den normalgewichtigen Personen 7,1 % auf eine Arzneimitteleinnahme angewiesen, von adipösen Befragten hingegen 57,1 %. Auch bei Betrachtung der gesamten Tabelle nimmt der Anteil der *Personen mit Tabletteneinnahme* in Richtung BMI-Kategorie 3 von anfangs 5,3 % auf 42,1 % zu. Wie zuvor liegt ein ausgeprägter Zusammenhang vor (Cramérs  $V = 0,347$ )<sup>4</sup>.

Zusätzlich geht die Frage 14 auf den Gesundheitszustand der Teilnehmer ein. Es wurde nach Gründen für die angestrebte Gewichtsreduktion gefragt. Durch Kategorisierung der vier Antwortmöglichkeiten in *gesundheitliche Gründe* und *Aussehen/besseres Gefühl*, konnte die individuelle Motivation verdeutlicht werden (siehe Abbildung 3.17). Ein gesundheitsbezogener Grund wurde von lediglich 11,1 % ( $n = 90$ ) angegeben, während die große Mehrheit *Aussehen/besseres Gefühl* angab.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den Befragten ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen Körpergewicht und diagnostizierten Erkrankungen bzw. einer Tabletteneinnahme bestand. Grundsätzlich befanden sich die Kunden in einem guten Allgemeinzustand. Mitverantwortlich dafür könnte das regelmäßige Gewichtsmonitoring sein, welches von der Mehrheit durchgeführt wurde. Des Weiteren wird ein eher geringer Leidensdruck, bezogen auf körperliche und organische Einschränkungen, vermittelt. Dementsprechend standen ein verbessertes Aussehen und Lebensgefühl im Mittelpunkt der Gewichtsreduktion und we-

<sup>4</sup>Die unterschiedlichen Fallzahlen zwischen *Diagnosestellung* und *Tabletteneinnahme* können teilweise durch Auslassen des Ereignis *Adipositas* erklärt werden. Zudem ist es möglich, dass Personen zwar eine Diagnosestellung erhielten, jedoch durch Mittel wie Ernährungsumstellung und Sport eine Medikamenteneinnahme abgewendet werden konnte. Die Diskrepanz zwischen den beiden Ereignissen kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden.

niger der gesundheitliche Aspekt.

### 4.3 Methoden zur Gewichtsreduktion

Die Frage 2 eruiert zuvor unternommene Versuche der Befragten, Gewicht zu reduzieren. Es wurde explizit nach Diäten, einer Tabletteneinnahme, Mahlzeitenersatzprodukten, Ernährungsberatungsangeboten und -kursen sowie nach sportlicher Aktivität gefragt. Auch diese Frage untersucht, inwieweit sich die Personen im Vorfeld mit ihrem Körpergewicht auseinander gesetzt haben und was sie bereit sind zu unternehmen. Knapp 60 % der Befragten haben bislang eine Diät durchgeführt. Aufgrund der zahlreichen, verschiedenen Nennungen, wurden die Antworten kategorisiert und vier Bereichen zugeordnet. Die Mehrzahl der Personen (42,7 %) versuchte abzunehmen, indem die Mahlzeitenmenge reduziert wurde oder die Nahrungsmittel bewusster ausgesucht wurden. Andere Diäten bestanden aus einer Ernährungsumstellung, dem Meiden oder stärkeren Konsumieren von Nährstoffen wie Kohlenhydraten oder Proteinen oder den breit gefächerten Diäten aus diversen Zeitschriften. 24 % der Befragten gaben keine spezielle Diät an. An dieser Stelle kann keine abschließende Beurteilung der Diäten durchgeführt werden, da eine Form der Diät nicht grundsätzlich der anderen vorzuziehen ist. In der Leitlinie wird im Regelfall eine mäßige Energiereduktion von 500 bis 600 kcal am Tag durch den Verzehr einer ausgewogenen Mischkost empfohlen, die reich an Vitaminen und Ballaststoffen ist (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 46 ff.).

Das Hauptbewertungskriterium ist hier, wie auch bei jeglichen anderen Formen der Gewichtsreduktion, die Compliance des Patienten. Die Güte der Diät zeichnet sich dadurch aus, wie therapiegetreu sie durchgeführt, im Alltag integriert und auf lange Sicht<sup>5</sup> beibehalten werden kann. Die Compliance leidet gerade bei Diäten, die einen radikalen Eingriff in individuelle Essgewohnheiten bedeuten, z. B. die starke Restriktion von Fetten oder Kohlenhydraten. Anfänglich kann auf diese Weise ein rascher Gewichtsverlust verzeichnet werden, nach einem Jahr ist allerdings keine Überlegenheit gegenüber der energiereduzierten Mischkost festzustellen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 48). Langjähriges Diskussionspotenzial birgt beispielsweise die Frage, ob eine *low-carb* Diät der *low-fat* Diät in Bezug auf eine protektive Wirkung für das kardiovaskuläre System überlegen sei. In diesem Zusammenhang wird der Risikofaktor Cholesterin bestimmt. Zwar ist die Studienlage nicht einheitlich, tendenziell nimmt eine fettreiche (> 30 % bis zu 60 % Fett der gesamten Energiezufuhr/Tag) und dafür kohlenhydratarme Diät einen positiven Einfluss auf das *high density lipoprotein* (HDL), während durch eine fettarme Diät der *low density lipoprotein* (LDL)-Spiegel gesenkt werden kann, dafür jedoch Triacylglyceride

<sup>5</sup>Im Fall von Tabletten muss berücksichtigt werden, für welchen Zeitraum die Einnahme zugelassen ist.

Tabelle 4.1: **Angaben zur Einnahme von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion; n = 10, Mehrfachantworten enthalten.**

(Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

Handelsname	Wirkstoff	Anzahl
Xenical	Orlistat (120 mg)	4
Antiadiposium X 112	Norpseudoephedrin	2
Tenuate retard	Amfepramon	1
Recatol mono retard	Norephedrin	1
Reductil	Sibutramin	1
Codiovan 320/12,5	Valsartan/Hydrochlorothiazid	1

ansteigen können (Schwingshackl und Hoffmann 2013). Auch ein stärkerer Gewichtsverlust durch fettreiche Diäten wird kontrovers diskutiert. Einige Erklärungen zielen darauf ab, dass der anfänglich stärkere Gewichtsverlust durch einen Verlust an Wasser zustande kommt. Nach zwölf Monaten war die fettreiche Diät der kohlenhydratreichen Diät in der Gewichtsreduktion nicht mehr überlegen (Foreyt *et al.* 2009). Daraus resultiert, dass stets eine Einzelfallentscheidung bezüglich der anzuwendenden Form der Diät getroffen werden muss. Möglich ist hier eine beratende Tätigkeit im Vorfeld nach gründlicher Anamnese und Empfehlungen durch das Fachpersonal, mit welcher Form einer Diät der Kunde bestmöglich und langfristig zurechtkommen kann.

Des Weiteren wurde gefragt, ob zuvor Tabletten mit dem Ziel der Gewichtsreduktion eingenommen wurden. Insgesamt bejahten dies 25 Personen (19,8 %). Durch die Option der Mehrfachnennung wurden 13 unterschiedliche Produkte 31-mal betitelt. 32,3 % der Antworten beziehen sich auf die Einnahme verschreibungspflichtiger Arzneimittel, wie in Tabelle 4.1 dargestellt. Mittlerweile kann der Wirkstoff Sibutramin in Deutschland nicht mehr legal bezogen werden. Zudem wurde das zuletzt genannte Arzneimittel Codiovan zwar zum Zweck der Gewichtsabnahme verschrieben, dies geschah allerdings *off-label*, ohne Zulassung für diese Indikation. In der Abgabe der verbleibenden Arzneimittel nimmt die öffentliche Apotheke eine Alleinstellung ein. Eine ausführliche Beratung mit Anamnese aller anderen einzunehmenden Arzneimittel und vorhandenen Erkrankungen ist wichtig, um über die Nebenwirkungen aufklären zu können und auf ein mögliches Interaktionspotenzial hinzuweisen bzw. gegebenenfalls Rücksprache mit dem verordnenden Arzt zu halten.

Ebenso wichtig ist die konkrete Beratung zu freiverkäuflichen und apothekenpflichtigen Produkten. Die Wirkstoffe fallen zwar nicht unter die Verschreibungspflicht, jedoch besteht auch in diesen Fällen ein Interaktionspotenzial<sup>6</sup>. Oftmals wird die Einnahme nicht zuvor

<sup>6</sup>Besondere Gefahren gehen von Bestellungen über das Internet aus. Es können falsch deklarierte Wa-

mit dem Hausarzt besprochen, sodass eine Aufklärung einzig durch die Apotheke erfolgt und vor Abgabe der Produkte einige Punkte abgefragt werden müssen. Am Beispiel von Orlistat wird deutlich, wie stark das Interaktionspotenzial oftmals ist (ratiopharm GmbH 2013). Der Wirkstoff kann in einer Stärke von 60 mg rezeptfrei über die Apotheke bezogen werden. Einige Wechselwirkungen, wie das Absenken von Ciclosporin-Wirkspiegel, sind sicher sehr speziell, da Immunsuppressiva von einer verhältnismäßig kleinen Personengruppe eingenommen werden, umso verheerender wäre allerdings die gleichzeitige Einnahme der beiden Wirkstoffe. Zu den häufigen Nebenwirkungen ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) der Orlistat-Einnahme gehört die Diarrhö. Infolgedessen kann der enterohepatische Kreislauf unterbrochen werden, sodass orale Kontrazeptiva in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt werden. Es wurden einzelne ungewollte Schwangerschaften in den Zusammenhang mit der Einnahme von Orlistat gebracht. Des Weiteren nehmen eine Vielzahl von Personen Schilddrüsenhormone ein. Auch diesen Kunden muss mitgeteilt werden, dass die Wirkspiegel gegebenenfalls durch den Hausarzt kontrolliert werden müssen. In jedem Fall ist das Hormonpräparat in einem zeitlichen Abstand zu Orlistat einzunehmen und der Arzt sollte über die Einnahme informiert werden. Für den Zeitraum der Tabletteneinnahme sollte abends ein Multivitaminpräparat eingenommen werden, da die fettlöslichen Vitamine unter Umständen nicht ausreichend resorbiert werden. Zudem leiden Personen mit Übergewicht oftmals an Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder einer Dyslipidämie. Eine Reduktion des Körpergewichtes ist empfehlenswert und wirkt sich positiv auf andere Erkrankungen aus. Dennoch muss auch in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die Personengruppen ihren Arzt zur regelmäßigen Kontrolle der Blutdruck-, Blutglucose- und Cholesterinwerte aufsuchen, um gegebenenfalls eine Anpassung der Medikation vorzunehmen. Gerade bei Diabetes-Patienten muss ein strenges Monitoring stattfinden, in dem auch Nieren- und Leberwerte kontrolliert werden.

Frage 2 c geht auf die Einnahme von Mahlzeitenersatzprodukten ein. Etwa 60 % der Teilnehmer haben bereits auf Mahlzeitenersatzprodukte zurückgegriffen. Mehr als die Hälfte der Befragten verwendete das Produkt Almased, knapp 20 % Vitasan und 5 Personen (6,6 %) ersetzten Mahlzeiten durch Yokebe. Durch Erstellen einer Kreuztabelle der beiden Ereignisse *vorher bereits ein Mahlzeitenersatzprodukt eingenommen (Frage 2 c)* und *aktuelle(r) Nachfrage/Kauf eines Mahlzeitenersatzproduktes (Einstieg Frage 2)* wird deutlich, wie beliebt diese Produkte sind. 8 Personen (11 %) wollten die aktuelle Diät durch andere Mittel erreichen als zuvor, während 65 Kunden erneut einen Proteinshake bevorzugten ( $n = 73$ ). Es zeigt sich, dass 64,4 % der Gesamtnachfrage von 101 Proteinshakes auf Personen erworben werden, Verunreinigungen in Produkten enthalten sein oder auch Wirkstoffkombinationen (Schilddrüsenmittel) bezogen werden, die zu schweren gesundheitlichen Beschwerden führen können. Auf diese Produkte wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

nen zurückgehen, die diese Produkte bereits getestet haben. Dementsprechend waren 89 % in einem Maße mit der Diät zufrieden, dass sie bereit waren, erneut in das Wirkprinzip zu investieren bzw. weitere Informationen einzuholen.

Die große Nachfrage nach den Proteinshakes ist eines der auffälligsten Ergebnisse dieser Umfrage. Diese lässt sich durch einige Beobachtungen und Studien erklären. Wie zuvor beschrieben, sind derzeit lediglich einige wenige Arzneistoffe erhältlich, die über eine Zulassung für die Adipositas-Therapie verfügen. Deren Einnahme ist allerdings mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Außerdem sind die meisten Wirkstoffe verschreibungspflichtig, sodass zunächst ein Arzt konsultiert und ihm die Problematik geschildert werden muss. Die bereits angesprochene Frage 15 eruiert Gründe, weshalb die Kunden in die Apotheke kommen und sich zum Thema Übergewicht beraten lassen oder Produkte kaufen. Zur Auswahlmöglichkeit stehen *auf Anraten des Arztes*, durch *Bekannte oder Freunde*, durch *Zeitschriften* oder *Sonstiges*. Fünf Personen (4,2 %) kamen auf Anraten des Arztes (n = 119). Die Beantwortung indiziert, dass die meisten Personen ihr Körpergewicht bevorzugt selbst therapieren möchten, ohne vorher einen Termin beim Arzt gemacht zu haben. Dies kann wiederum daran liegen, dass Übergewicht nicht unbedingt als Erkrankung angesehen wird und daher als Lappalie abgetan wird, mit der kein Arzt „belästigt“ werden soll. Auch Schamgefühle spielen eine Rolle. Nur wenige der Befragten litten durch ihr Übergewicht an körperlichen oder organischen Einschränkungen, sodass sie eventuell aufgrund des fehlenden Leidendrucks nicht zu ihrem Arzt gegangen sind bzw. keinen regelmäßigen Arztkontakt haben. An dieser Stelle zeigt sich, wie wichtig die Rolle der Apotheke in der Beratung zum Thema Übergewicht ist. Durch die vorrangige „Selbstmedikation“ der Patienten, ohne vorherigen Arztbesuch, findet einzig durch die Apotheke eine fachliche Einschätzung des Diätvorhabens statt.

Ein weiterer Grund für die hohe Nachfrage von Mahlzeitenersatzmitteln könnte am Werbeverbot für verschreibungspflichtige Arzneimittel, die sich nicht an Fachkreise, wie Ärzte und Apotheker richtet, liegen (s. Heilmittelwerbegesetz). Proteinshakes sind vermutlich bekannter als indirekt wirkende Sympathomimetika und werden dadurch stärker nachgefragt. Auch muss berücksichtigt werden, dass ein Drittel der Teilnehmer laut BMI-Klassifikation eigentlich keinerlei Mittel zum Abnehmen benötigte. Personen, die aus kosmetischen Gründen abnehmen möchten, konsultieren vermutlich noch seltener ihren Arzt. Auch würden Patienten mit einem BMI im Normalbereich kein Antiadiposium von ihrem Arzt rezeptiert bekommen. Zudem stellt sich die Frage, inwieweit der Arzt über verfügbare Produkte aus der öffentlichen Apotheke informiert ist und Empfehlungen aussprechen kann. Dies wäre durch gezielte Ansprache der Praxen und unter Berücksichtigung des Apothekengesetzes<sup>7</sup> in Erfahrung zu bringen. Darüber hinaus gestaltet sich eine Ansprache auf das

<sup>7</sup>ApoG § 11, Abs. 1: „Erlaubnisinhaber und Personal von Apotheken dürfen mit Ärzten oder anderen Personen, die sich mit der Behandlung von Krankheiten befassen, keine Rechtsgeschäfte vornehmen

Körpergewicht vermutlich nicht nur in der Apotheke, sondern auch in der Arztpraxis als problematisch.

Die oben angeführten Argumente für das Interesse an Proteinshakes gelten vor allem für Personen, die zum ersten Mal auf die Produkte aufmerksam werden. Kunden, die diese bereits eingenommen haben, müssen jedoch auch eine positive Erfahrung gemacht haben. Andernfalls würden sie nicht vielfach erneut auf die Produkte zurückgreifen. Die Mahlzeitenersatzmittel in Pulverform werden mit Milch oder Wasser angerührt und besitzen eine Kaloriendichte von etwa 250 kcal pro Portion. Je nach Diätplan, den der Einzelne befolgen möchte, werden eine bis drei Mahlzeiten durch den Drink ersetzt. Hier findet eine starke Reglementierung statt, in der die alten Essgewohnheiten durchbrochen werden. Bei Diätplänen, in denen beispielsweise die Mahlzeitengröße verringert werden soll, sind Spielräume vorhanden und es fällt schwerer, sich an die Grenzen zu halten. Die Eigendisziplin ist stärker gefordert als in Fällen, in denen gar nicht erst gekocht wird.

Die Studie „*Relations of Hedonic Hunger and Behavioral Change to Weight Loss Among Adults in a Behavioral Weight Loss Program Utilizing Meal-Replacement Products*“ von Theim *et al.* (2013) beschreibt den Zusammenhang zwischen den individuellen Angaben zur Gewichtskontrolle der Probanden und dem *hedonic hunger*. Der *hedonic hunger* wurde in Kapitel 2.3 eingehend erläutert. Vom hedonistischen Aspekt der Essenzufuhr wird dann gesprochen, wenn nicht primär aus dem Grund Nahrung zu sich genommen wird, weil es physiologisch vorgesehen und notwendig ist, sondern weil die Person Lust oder ein Verlangen verspürt, bestimmte Lebensmittel (zumeist mit hohem Fett- oder Kohlehydratanteil) zu konsumieren. Diese Lebensmittel werden mit einem hohen Grad an Schmackhaftigkeit, *palatability*, in Verbindung gebracht. Die Modulation des *liking* und *wanting* findet in mesolimbischen dopaminergen Hirnregionen statt (Rui 2013).

Die Arbeitsgruppe zeigte, dass ein Gewichtsverlust sowohl mit der individuellen Gewichtskontrolle, als auch mit dem *hedonic hunger* assoziiert ist und dass sich beide Parameter mit steigender Gewichtsreduktion verbessern. Das Diätprogramm setzte sich, wie grundsätzlich empfohlen, aus einer Essberatung und Verhaltenstherapie in Begleitung eines Sportprogrammes zusammen. Über einen Zeitraum von 15 Wochen wurde die Diät durchgeführt, wobei in den ersten acht Wochen täglich drei Mahlzeitenersatz-Shakes, zwei Riegel und lediglich eine kleine, bereitgestellte Mahlzeit auf Nahrungsmittelbasis zu sich genommen werden durfte. Danach wurde den Probanden überlassen, weiterhin Mahlzeiten zu ersetzen oder aber die zubereiteten Mahlzeiten zu wählen. In Fragebögen wurden Daten erhoben, die Aufschluss über das individuelle Verhalten bezüglich der Gewichtskontrolle (z. B. tägliches Wiegen oder Essen auf dem Teller liegen lassen, aber auch negativ assozi-

---

oder Absprachen treffen, die eine bevorzugte Lieferung bestimmter Arzneimittel, die Zuführung von Patienten, die Zuweisung von Verschreibungen oder die Fertigung von Arzneimitteln ohne volle Angabe der Zusammensetzung zum Gegenstand haben. § 140a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch bleibt unberührt.“

iertes Verhalten wie emotionsbedingtes Essen und Fernsehschauen während der Mahlzeit) und des Verlangens nach Lebensmitteln (z. B. beim Gedanken an Lebensmittel bekomme ich Hunger) gaben. Durch das Diät-Programm nahmen 87 % der Teilnehmer mindestens 5 % des Anfangsgewichtes ab. Fast die Hälfte reduzierte ihr Körpergewicht um über 10 %. Anhand der Fragebögen konnte ebenfalls eine negativ postulierte Korrelation zwischen Angaben zur Gewichtskontrolle und dem *hedonic hunger* bestätigt werden (Theim *et al.* 2013).

In der Studie wurde zum einen eine hohe Erfolgsquote in der Gewichtsreduktion verzeichnet, zum anderen wurde eine Abnahme des *hedonic hunger* beschrieben. Der Einsatz von Proteinshakes kann demnach durchaus empfohlen werden, um auch langfristige Ergebnisse zu erzielen. Die Probanden hatten allerdings auch den Vorteil, dass sie während ihrer Diät durch Verhaltenstherapeuten und Ernährungsberater unterstützt wurden.

Fragebögen, die auf emotionsbedingtes Essen eingehen oder die grundlegende Situation eruieren, in denen die Mahlzeiten eingenommen werden, können auch im Rahmen einer Ernährungsberatung in der Apotheke als nützliches Instrument der Anamnese eingesetzt werden. Im Optimalfall ist der Kunde dazu bereit, sich regelmäßig oder mindestens zweimal zu einer Beratung zu treffen. Auf diese Weise kann aus der anfänglichen Anamnese ein Konzept erarbeitet und besprochen werden. Im Verlauf von Folgeberatungen wird ersichtlich, ob die Vorgehensweise praktikabel ist und gegebenenfalls kann eine Anpassung stattfinden.

An die Fragen nach durchgeführten Diäten, eingenommenen Tabletten und Mahlzeitenersatzprodukten schließen sich die Punkte *Ernährungsberatungsangebote* und *Ernährungskurse* an. 21 Personen (16,7 %) nahmen Beratungsangebote und 15 Personen (11,9 %) Ernährungskurse in Anspruch. Eine Beratung zum Thema Ernährung und weiterführende Erläuterungen zu Stoffwechselfvorgängen, jeweils an das Verständnisvermögen angepasst, kann sehr gut durch öffentliche Apotheken geleistet werden. Bereits in der Ausbildung bzw. im Studium werden ausreichende Informationen vermittelt, um beratend tätig zu sein und komplizierte Sachverhalte und Prozesse verständlich wiederzugeben. Des Weiteren können auch Fort- und Weiterbildungen (der Apothekerkammern) in Anspruch genommen werden, wie zum Beispiel „der Fachapotheker für Allgemeinpharmazie, Ernährungsberatung“. Die Beratung ist und bleibt Kernaufgabe und -kompetenz der Apotheke. Diese Kompetenz sollte besser eingesetzt werden, indem die Möglichkeit einer intensiven Ernährungsberatung angeboten wird. Einige Apotheken bieten diese Dienstleistung bereits an. Dies sollte flächendeckend geschehen, sodass die Apotheke stärker mit dem Aspekt dieser besonderen Beratung, die nicht rein auf die Medikamentenabgabe bezogen ist, in Verbindung gebracht wird. Instrumente, dieses Ziel zu erreichen, sind Handzettel, Anzeigen in regionalen Magazinen oder Zeitungen und die gezielte Ansprache der Kunden, die einen interessierten Eindruck zu diesem Thema machen. Gerade durch das Schalten von Anzeigen können auch

Personen auf die Beratungsangebote der Apotheke aufmerksam gemacht werden, die keine Medikamente benötigen und somit im Normalfall nicht in die Apotheke kommen. Apotheken, die Werbung oder Nachrichten über einen Fernseher in der Apotheke abspielen, können einen Werbeblog zu ihrem Ernährungsberatungsangebot integrieren. Ist das Fachpersonal der Meinung, ein Ernährungskurs könne über ihre eigene Beratung und Unterstützung hinaus nützlich sein, ein gesundes Konsumverhalten zu erlernen, so können dementsprechende Empfehlungen gegeben werden.

Anschließend wurden die Befragten darauf angesprochen, ob sie versucht haben, durch sportliche Aktivitäten Gewicht zu reduzieren. Um gesund und langfristig abzunehmen wird eine Kombination aus Ernährungs-, Verhaltens- und Bewegungstherapie empfohlen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014). Der Fragebogen untersucht nicht die genaue Stundenzahl des Trainings und lässt die Tatsache unberücksichtigt, dass durch die Ausübung von Sportarten unterschiedlich viele Kalorien verbraucht werden. Es gilt hier, eine Tendenz auszumachen, inwiefern die Teilnehmer bereit sind, eine grundlegende Säule in ihr Abnehmprogramm zu integrieren. Laut Leitlinie entsteht bei einem ausdauerorientierten Training von 150 bis 200 Minuten je Woche ein Kaloriendefizit von etwa 1200 bis 1800 kcal und durch ein 200- bis 250-minütiges Training pro Woche ein Defizit von etwa 2000 bis 2500 kcal. Von den Studienteilnehmern trainierten insgesamt 68,8 % in dem Ausmaß, dass ein Kaloriendefizit von mindestens 1200 kcal/Woche entstand. 55,2 % erreichten sogar ein Defizit von etwa 2000 kcal/Woche. Da knapp 70 % der Befragten ausreichend trainierten und nur 12 % überhaupt keinen Sport ausübten, scheint den Befragten bewusst zu sein, dass ein entsprechendes Training in das individuelle Diätprogramm integriert werden sollte.

Die Gegenüberstellung von Sporteinheiten und dem BMI in Tabelle 3.16 führte zu keinem signifikanten Ergebnis. Bei der aufgeführten Einteilung lag die erwartete Häufigkeit zweier Zellen unter dem Wert 5. Dementsprechend wurde zusätzlich eine stärkere Unterteilung vorgenommen in nur zwei Gruppen (nicht dargestellt). Der ersten Gruppe wurden Personen zugeteilt, die entweder keinen Sport oder aber mäßigen Sport betrieben mit maximal 150 Minuten in der Woche und der zweiten Gruppe alle Personen mit vermehrtem Bewegungsprogramm. Die empirische Signifikanz lag mit  $p = 0,425$  noch immer über dem festgelegten Signifikanzniveau. Dementsprechend kann über den Nutzen des Sportprogrammes für die Studienteilnehmer an dieser Stelle keine verbindliche Aussage getroffen werden. Wobei nochmals erwähnt werden muss, dass der BMI zum Zeitpunkt der Bewegungstherapie ein anderer gewesen sein kann als der zum Zeitpunkt der Befragung.

Im Rahmen dieser Umfrage konnte zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Sporteinheiten und dem BMI der Befragten festgestellt werden, dennoch sollte vermehrte

Tabelle 4.2: **Kreuztabelle mit Angaben zu sportlichen Aktivitäten und Diäten;**  
**n = 125.** (Eigene Darstellung anhand von Daten dieser Erhebung)

	<b>Bewegung und Sport</b>		
	<b>1*</b>	<b>2**</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Diät</b>	<b>0</b> 16	34	50
	<b>1</b> 23	52	75
<b>Gesamt</b>	39	86	125

\* 0 bis 149 Minuten/Woche  
 \*\* mindestens 150 Minuten/Woche

Bewegung ein fester Grundbaustein im Rahmen einer Gewichtsreduktion sein. Sport allein ist einer Kombination mit einer Nahrungsumstellung allerdings nicht überlegen. Dies könnte eine Erklärung für zuvor geschilderte Ergebnisse sein. Daher ist von Interesse, wie viele Personen bislang versuchten, beide Säulen in ihr Diätprogramm zu integrieren. Die Ereignisse sind in Tabelle 4.2 aufgeführt. In dieser wurden ein gemäßigtes Bewegungsprogramm mit bis zu 150 Minuten pro Woche bzw. ein intensives Sportprogramm den bereits durchgeführten Ernährungsumstellungen gegenübergestellt. Genaugenommen wurde in der zweiten Frage nicht danach gefragt, ob beide Methoden tatsächlich im Rahmen derselben Diät durchgeführt wurden. Die Annahme, dass alle Befragten jedoch eine strikte Trennung beider Methoden einhielten, scheint nicht sehr wahrscheinlich. Dementsprechend kombinierten etwa 40 % der Studienteilnehmer ein intensives Sportprogramm mit einer Umstellung des Essgewohnheiten. Außerdem integrierten einige Personen immerhin ein mäßiges Sportprogramm zusammen mit der Ernährungsumstellung in ihre Gewichtsreduktion, sodass etwa 50 % beide Methoden vereinten. Dies kann positiv bewertet werden. Wären alle Studienteilnehmer definitiv übergewichtig gewesen, so wäre ein höherer Durchschnitt wünschenswert. Vermutungen legen nahe, dass von denjenigen, die einen BMI im Normalbereich hatten, wenige auf beide Methoden zurückgriffen. Vielleicht ernährten sie sich ohnehin schon gesund und trieben lediglich Sport, um wenige Kilogramm Körpergewicht abzunehmen.

An die Frage, was bisher unternommen wurde, um Körpergewicht zu reduzieren (Frage 2 a-f) schließt sich die Bewertung der unterschiedlichen Methoden in den Fragen 3 und 4 an. Die dritte Frage bezieht sich auf die Methoden, mit denen der größte Erfolg erzielt wurde. 96 Personen (76,2 %) beantworteten sie, gaben allerdings auch Mehrfachantworten, wohingegen die vierte Frage lediglich von 50 Personen (39,7 %) beantwortet wurde mit jeweils einer Antwort (wie ursprünglich beabsichtigt). Sowohl bei den Methoden, die zum

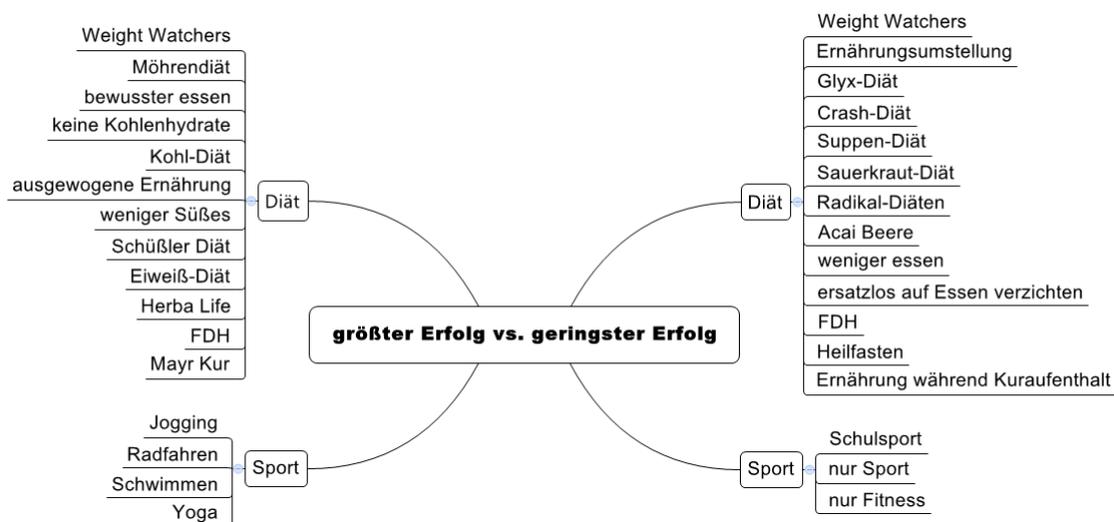


Abbildung 4.2: Gegenüberstellung von Sportarten und Diäten, die zum größten bzw. geringsten Erfolg bei der Gewichtsreduktion führten.

größten Erfolg als auch bei den Methoden, die zum geringsten Erfolg führten, wurden Diäten an erster Position genannt. Abbildung 4.2 stellt unterschiedliche Diäten und Sportarten gegenüber. Dabei fällt auf, dass unter den Diäten, die nicht zum Erfolg führten, eine sehr einseitige Lebensmittelauswahl oder radikale Umstellungen der Essgewohnheiten geschildert wurden, wie beispielsweise *Suppen-Diät* oder *Sauerkraut-Diät*, außerdem *Crash-Diät*, *radikale Diäten*, *ersatzlos auf Essen verzichten*. Zwar werden unter den Diäten (39,4%), die erfolgreich durchgeführt wurden, ebenfalls *Kohl-Diät* oder *Möhren-Diät* aufgelistet, oftmals versuchten die Befragten allerdings, ihre Essgewohnheiten in einer weniger drastischen Art umzustellen, zusammengefasst unter *ausgewogene Ernährung* oder *bewusster essen*. Auf diese Weise ist nachzuvollziehen, weshalb solche Arten von Ernährungsumstellungen, besonders auf lange Sicht, erfolversprechender sind als Radikal-Diäten. Diese können gute Erfolge in der initialen Gewichtsreduktion und über einen kurzen Zeitraum erzielen, darüber hinaus ist allerdings mit Rezidiven zu rechnen. Bei den erfolgreichen Methoden steht an zweiter Position *Sport* (31,1%), gefolgt von *Mahlzeitenersatzprodukten* (22,7%). Dieser Reihenfolge stehen im Fall der Methoden mit dem geringsten Erfolg die *Diäten* (52%), die *Tabletteneinnahme* (22%) und die *Mahlzeitenersatzprodukte* (20%) entgegen. Die jeweils nachfolgenden Angaben sind aufgrund der geringen Benennung zu vernachlässigen. Der Punkt *Sport* ist lediglich noch einmal mit aufgenommen worden, um zu zeigen, dass *nur Sport* oder *nur Fitness* ebenfalls langfristig nicht zielführend ist, da eine grundlegende Umstellung der Lebensgewohnheiten vorgenommen werden muss. Diese Beobachtung wurde bereits in Abschnitt 2.4.3.1 (Sport als Mittel zur Gewichtsreduktion) sowie im Zusammenhang mit Tabelle 3.16 und Tabelle 4.2 erläutert.

Die Studienteilnehmer gaben ferner sowohl ihr Wunschgewicht als auch die Zeitspanne an, in der sie dieses erreichen wollten. Diese Angaben werfen Fragen bezüglich der Realisierbarkeit des Vorhabens sowie der Vernünftigkeit auf. Die Beantwortung der ersten Frage kann nicht befriedigend anhand der kurzen Anamnese des Patienten erfolgen, die aufgrund der geringen Zeit und des Erhebungsinstrumentes zur Verfügung stand. Compliance, Motivation und Umgebung sind in diesem Zusammenhang nur einige Punkte, die starken Einfluss auf die realistische Umsetzung des Diätprogrammes haben. Sollten individuelle Empfehlungen für den einzelnen Kunden in Bezug auf eine erfolgreiche Durchführung der Diät, inklusive Ernährungsumstellung und sportlicher Aktivität aufgestellt werden, so muss ein detaillierter Anamnesebogen zu weiteren Alltagsgewohnheiten erstellt werden. Dies ist durchaus denkbar im Rahmen einer Sitzung, die nicht, wie in diesem Studienmodell über einen durchschnittlichen Zeitrahmen von lediglich fünf bis zehn Minuten verläuft. Mindestens 30 Minuten sind anzusetzen, um ausreichende Information zu erfassen und auf dieser Basis zusammen mit dem Patienten einen (Diät-)Plan zu erstellen. Auch Wiederholungen zur Verfestigung der Compliance sind wertvolle Instrumente, um unterstützend tätig zu werden und bestmögliche Resultate zu erzielen. Besondere Kompetenz zeigt das Apothekenteam bei der Anamnese der Medikamenteneinnahme. Insbesondere ältere Personen nehmen häufig eine Vielzahl von Arzneimitteln ein (Polypharmazie). Die Arzneimittel mit ihrem Interaktionspotenzial und andere vorhandene Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie müssen selbstverständlich Berücksichtigung bei der Entwicklung eines Konzeptes finden.

Die zweite Frage betrifft weitere gesundheitliche Aspekte und beschäftigt sich damit, wie viel Gewicht in einem bestimmten Zeitraum reduziert werden kann, ohne dem Organismus zu schaden. Zunächst muss betont werden, dass eine Gewichtsabnahme von Personen mit einem BMI über  $25 \text{ kg/m}^2$  in der Regel stets als gesund einzustufen ist, um auf diese Weise das mehrfach angesprochene Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Dyslipidämie etc. zu verringern<sup>8</sup>. Sollte der Patient bereits eine Diätform vorschlagen, so muss überprüft werden, ob diese in der gewünschten Art durchgeführt werden kann. Sowohl mögliche Grunderkrankungen als auch das zeitliche Ziel der Gewichtsreduktion werden in der Bewertung berücksichtigt. Gegebenenfalls kann die Diät mithilfe von Erläuterungen der potenziellen Gefahren für die Gesundheit angepasst werden. Die vielfach angesprochene Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ rückt davon ab, genaue Vorgaben über einen wöchentlich zu erzielenden Gewichtsverlust zu machen. Auch das Erzielen eines optimalen BMI oder des persönlichen Wunschgewichtes steht nicht an erster Stelle. Es wird vielmehr aufgezeigt, wie stark sich bereits ein mäßiger Gewichtsverlust auf

---

<sup>8</sup>Dass es auch Situationen gibt, in denen eine Gewichtsreduktion trotz Übergewicht keinen Mehrwert für den Patienten bietet, wurde in Abschnitt 2.4.3.1 unter dem Adipositas-Paradoxon beschrieben.

das Gesamt mortalitätsrisiko auswirkt. Eine Gewichtsreduktion zwischen 5 und 10 kg äußert sich beispielsweise in der Reduktion von Entzündungsparametern, wie TNF- $\alpha$  oder IL-6, oder in der Reduktion von des LDL-Cholesterins, Gesamtcholesterins und der Triglyceride. Eine Gewichtsreduktion von ca. 4 kg kann die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 verhindern und durch jedes abgenommene Kilogramm Körperfett wird der systolische Blutdruck um 1,1 mmHg und der diastolische Blutdruck um 0,9 mmHg gesenkt (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. *et al.* 2014, S. 26 ff.). Empfehlungen zielen dementsprechend auf die langfristige Gewichtsabnahme und erfolgreiche Vermeidung von Rezidiven ab, die durch den geringeren Energieverbrauch nach erfolgreicher Gewichtsreduktion und das Zurückfallen in alte Gewohnheitsmuster entstehen können. Das *U.S. Department of Health and Human Service* spricht durch das *National Heart, Blood, and Lung Institute* Empfehlungen zur Gewichtsreduktion aus, die bei 1 bis 2 Pfund pro Woche liegen. Umgerechnet entspricht dies in etwa knapp einem Kilogramm bis hin zu gut 3,5 Kilogramm pro Monat (National Heart, Lung, and Blood Institute 2014). Von den Studienteilnehmern bevorzugt demnach der Großteil mit 74,7% ein moderates Abnehmen.

#### 4.4 Kundenresonanz

Paragraph 20 der Apothekenbetriebsordnung „Information und Beratung“ regelt die Form der Beratung in Apotheken wer diese durchführen darf (Blume *et al.* 1987). Das pharmazeutische Personal erhält, dem jeweiligen Sachverstand entsprechend, durch die Apothekenleitung die Befugnis, beratend tätig zu sein. Eine angemessene Beratung ist auf diese Weise rechtlich verankert, sie wird aber auch jeden Tag durch die Kunden bewertet. Da die Frage, wie gut sich die Kundschaft beraten fühlt, eine zentrale Rolle in der erfolgreichen Führung von Apotheken einnimmt, wurden auch die Studienteilnehmer diesbezüglich befragt. Um die Resonanz richtig zuordnen zu können, wurden die Befragten zunächst gebeten anzugeben, ob sie in der Regel nur in eine Apotheke gehen, eine Stammapotheke haben und nur selten in eine andere Apotheke gehen oder aber immer *in die Apotheke gehen, die am günstigsten gelegen ist bzw. geöffnet ist*. Zu den Stammkunden zählen 27,6% der 123 Befragten, die sich zu der Frage äußerten. 31,7% haben grundsätzlich *eine Stammapotheke und gehen nur selten in andere Apotheken* und die meisten Personen mit 40,7% gehen *in die Apotheke, die günstig gelegen ist*. Den Grad ihrer Zufriedenheit gaben daraufhin 113 Personen in Frage 20 an. Das Ergebnis fiel äußerst positiv aus. 86,8% der Befragten sind *zufrieden bis sehr zufrieden* mit der Beratung zum Thema Übergewicht in den Apotheken. Der hohe Grad an Zufriedenheit (siehe Abbildung 3.20) erübrigt diesbezüglich eine Unterteilung beispielsweise in Stammkunden und Kunden, die zufällig am Tag der Umfrage in die Apotheke kamen.

Darüber hinaus konnten Vorschläge zu Themenbereichen für die jeweilige Apotheke ge-

macht werden, in denen eine intensivere Beratung gewünscht wird. Da der überwiegende Teil der Umfragen in Verl durchgeführt wurde, ist der Informationsgewinn für die anderen vier Apotheken leider zu vernachlässigen. Insgesamt gaben 82 Personen (65,1%) Beratungswünsche in Form von Mehrfachantworten (163 Antworten) an. Die Themen mit der häufigsten Nachfrage sind in abfallender Reihenfolge dargestellt: *Hautpflege* (36,6%) > *Übergewicht* (25,6%) > *Kosmetika* (18,3%) > *Schlafstörungen* (15,9%) > *Fitnessprodukte* (14,6%). Dass an zweiter Position *Übergewicht* gewählt wurde zeigt, dass die Kunden zwar mit der bisherigen Beratung zu diesem Punkt zufrieden sind, allerdings weiterhin Fragen bestehen. Somit wird abermals deutlich, wie wichtig die kontinuierliche Vergewisserung des Apothekenpersonals durch Fragestellungen wie „Haben Sie noch weitere Fragen?“ ist. Verbesserungsvorschläge in der Abschlussfrage wurden lediglich von 2 Personen (1,6%) gemacht. Zum einen wird die Bereitstellung von *passendem Informationsmaterial* vorgeschlagen, zum anderen wird eine *stärkere Diskretion* gewünscht, die auch Thema in der Novelle der Apothekenbetriebsordnung ist. Der Punkt Diskretion beschreibt noch einmal abschließend, wie sensibel mit der Thematik Übergewicht umgegangen werden muss und warum es Fachpersonal, seien es Ärzte oder Apotheker, mitunter schwer fällt, offensichtlich übergewichtige oder adipöse Personen auf die Problematik anzusprechen.

## 4.5 Zusammenfassung der Kundenstruktur

Um die aktuelle Rolle der öffentlichen Apotheken in der Prävention und Therapie von Adipositas aufzuzeigen ist grundsätzlich von Interesse, wer die Apotheke als Ansprechpartner wahrnimmt. Durch die Evaluierung der Fragebögen kann ein Bild der Kundenstruktur erstellt werden. Im Grunde kann fast vom Bild *der Kundin* gesprochen werden, da lediglich 7,9% der Befragten männlich waren. Einen Migrationshintergrund gaben 18,3% an. Von den insgesamt 126 Studienteilnehmern haben 106 Personen (84,1%) im Vorfeld bereits versucht, ihr Gewicht zu reduzieren, indem sie eine Diät (im weitesten Sinne eine Ernährungsumstellung, inklusive Mahlzeitenersatzprodukte) durchgeführt, Tabletten eingenommen oder sich Beratung zum Thema Ernährung eingeholt bzw. Kurse belegt haben. Eine Komponente der empfohlenen Basistherapie wurde demnach vom überwiegenden Teil der Befragten durchgeführt, um eine Gewichtsreduktion zu erzielen. Neben der Reduktion der zugeführten Energie durch eine Ernährungsumstellung, idealerweise unterstützt durch eine Ernährungsberatung (und in einigen Fällen unter Zuhilfenahme von Arzneimitteln), sind die Bewegungs- und Verhaltenstherapie zu berücksichtigen. Die Verhaltenstherapie wurde im Rahmen dieser Arbeit lediglich in der Abfrage des Wiegeverhaltens kontrolliert. Es wurde beispielsweise nicht danach gefragt, ob ein Ernährungstagebuch oder Bewegungsprotokoll geführt wurde. Angaben zur sportlichen Aktivität wurden ausführlich gemacht. Unter der Annahme, dass ab 150 Minuten ausdauerorientiertem Training je Woche ein Ka-

loriendefizit von mindestens 1200 kcal entsteht, trieben knapp 70 % der Befragten genügend Sport, um abzunehmen.

Die beiden Komponenten Ernährungs- und Bewegungstherapie (in ausreichender Intensität) vereinten bislang etwa 40 %. Optimalerweise erfolgt eine Gewichtsreduktion stets durch Integrierung beider Methoden in den Alltag. Es darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass ein Drittel der Studienteilnehmer aus medizinischer Sicht keine Diät aufgrund eines BMI im Normalbereich zum Befragungszeitpunkt hätte durchführen müssen. Dies kann, wie mehrfach erwähnt, auch in der Vergangenheit so gewesen sein.

Des Weiteren beträgt das Durchschnittsalter der Befragten knapp 45 Jahre. Es ist jedoch zu betonen, dass eine Standardabweichung der normalverteilten Altersvariablen von fast 15 Jahren vorliegt. Dementsprechend nimmt nicht vorrangig eine bestimmte Altersgruppe die Produkte und Beratung in Anspruch, sondern eine Vielzahl von Personen zwischen 30 und 60 Jahren. Die meisten Kunden suchen die Apotheke bezüglich Produkten zum Abnehmen *auf Anraten von Freunden und Bekannten* auf, eher selten durch die Apotheke an sich motiviert. Dies könnte daran liegen, dass die Kunden generell nicht viel Zeit in der Apotheke verbringen, da sie nicht, oder nur in geringem Maße, auf die regelmäßige Einnahme von Medikamenten angewiesen sind. Eventuell werden vorhandene Kundenkontakte auch nicht effizient genutzt und versäumt, auf die individuelle Beratungsmöglichkeiten hinzuweisen. Die häufigste Diagnosestellung betrug mit 15,9 % Hypertonie, gefolgt von Gelenkbeschwerden. Die Diagnose Adipositas erhielten lediglich 13,5 %. Ein Arzt verweist die Patienten nur in seltenen Fällen an die öffentliche Apotheke, um sich dort Beratung einzuholen oder Produkte zu kaufen. Mit der Beratung, die die Kunden zum Thema Übergewicht erhalten, sind sie zufrieden bis sehr zufrieden (86,8 %).

## 4.6 Limitationen

Das Instrument Fragebogen als Erhebungsart wurde ausgewählt, um Informationen darüber zu erhalten, welche Personengruppen in öffentlichen Apotheken Dienstleistungen und Produkte nutzen, um abzunehmen. Im Folgenden werden Gütekriterien quantitativ ausgerichteter Forschungsarbeiten aufgezeigt, die verdeutlichen, dass diese Studie nur teilweise Daten erhoben hat, die standardisierbaren Charakter aufweisen. Gütekriterien geben Aufschluss über die Qualität und Genauigkeit der Umfrage und werden unterschieden in Validität (Gültigkeit), Reliabilität (Zuverlässigkeit) und Objektivität. Die Validität spiegelt wider, ob tatsächlich das gemessen wird, was gemessen werden soll (Schumann 2006, S. 30). Sie kann besonders bei offenen bzw. Hybridfragen beeinflusst werden. In Frage 2 wird nach Diäten gefragt, die bereits durchgeführt wurden. Diese Erinnerungsfrage setzt voraus, dass die Personen sich in dem Moment auch tatsächlich an Diäten erinnern, die sie durchgeführt haben und dass sie diese im Idealfall benennen oder zumindest beschreiben

können. Außerdem muss der Interviewer korrekt notieren, was ihm diktiert wird (Nardi 2006, S. 83 f.). Dieser Fragetyp kommt in der Umfrage sehr häufig zum Einsatz (siehe Frage 2 a-f, 3, 4, 6, 12, 15) und ist dementsprechend in der Auswertung und Aussagekraft zu berücksichtigen. Die Reliabilität gibt Aufschluss über die Vergleichbarkeit der einzelnen Messungen. Darunter fällt die Forderung, dass „(...) bei einer wiederholten Messung unter gleichen Bedingungen das gleiche Ergebnis erzielt wird“ (Mayer 2006, S. 60). Die Forderung nach Objektivität oder Intersubjektivität beinhaltet, dass die zu messenden Ergebnisse unabhängig von den Anwendern der Erhebung zustande kommen. Darunter ist zu verstehen, dass keine Beeinflussung durch den Forscher oder andere Personen ausgehen soll (Durchführungsobjektivität). In diesem Fall sollen die unterschiedlichen Interviewer keinen Einfluss auf die Beantwortung der Fragen nehmen. Unabhängig davon, ob die Doktorandin selbst oder Kollegen die Umfrage durchführen, sollen gleichermaßen valide Daten gemessen werden. Die Auswertungs- und Interpretationsobjektivität besagt, dass die Auswertung und Interpretation der Daten ebenfalls nicht von der auswertenden Person abhängen dürfen (Schumann 2006, S. 29; Kallus 2010, S. 15 f.). Eine Trennung von Interviewer und Forscher war im Rahmen dieser Arbeit nicht gewährleistet. Derjenige, der den Kunden beriet und gegebenenfalls Produkte zum Abnehmen verkaufte, sprach ihn auf die Umfrage an und führte das Interview durch.

Damit sich unterschiedliche Einstellungen oder Kenntnisstände der Kollegen möglichst wenig auf die Beantwortung der Fragen auswirken konnten, wurde der standardisierte Fragebogen entwickelt. Auf diese Weise war der grundlegende Leitfaden für alle Apotheken identisch.

Neben der Qualität und Genauigkeit einer Befragung ist die Aussagekraft für die Grundgesamtheit relevant. Diese Repräsentativität wird durch mehrere Faktoren eingeschränkt. Zunächst stellt die Auswahl der Stichprobe eine Limitation dar. Eine Stichprobenziehung sollte nach bestimmten Prinzipien durchgeführt werden. Optimal ist eine Befragung der Grundgesamtheit (Vollerhebung) (Mayer 2006, S. 58 f.). In diesem Fall besteht die Grundgesamtheit aus allen übergewichtigen Personen in Deutschland. Dies ist im Rahmen dieser Dissertation nicht zu leisten. Um ein größeres Kollektiv zu erreichen wurde die Umfrage in mehreren Apotheken zeitgleich durchgeführt. Diese waren allerdings nicht bundesweit verteilt, sondern hatten ihren Sitz in der Region Ostwestfalen-Lippe. Auch konnte aus Taktgründen nicht jeder Übergewichtige, der die Apotheke betrat, auf eine Diät angesprochen werden. Da nur Personen in die Umfrage einbezogen wurden, die das Apothekenpersonal aktiv auf Produkte oder Beratung zum Thema Adipositas ansprachen, stellt dies keine zufällige Ziehung, sondern eine bewusste Ziehung dar (Schumann 2006, S. 82 f.). Dieses Vorgehen schließt die Berücksichtigung von übergewichtigen Kindern aus. Der jüngste Studienteilnehmer war 17 Jahre alt. Nicht nur das Auswahlverfahren der Stichprobe und die

regionale Einschränkung stellen eine Minderung der Repräsentativität dar. Es ist anzunehmen, dass die Doktorandin und das Apothekenteam in Verl bemühter waren, die Kunden zu einer Umfrage zu motivieren. Dies spiegelt sich in der Anzahl der Fragebögen wider, die jeweils durchgeführt wurden<sup>9</sup>. Wobei nicht allein die Motivation der Kollegen darüber entschied, ob sich ein Kunde zum Interview bereit erklärte. Zeitdruck, Desinteresse oder Sprachprobleme sind mögliche Gründe, weshalb die Teilnahme abgelehnt wurde. Die Tatsache, dass knapp 80 % der Interviews in einer Apotheke durchgeführt wurden, schränkt die Aussagekraft und Repräsentativität stark ein. Dementsprechend dienen die erhobenen Daten in erster Linie dem Informationsgewinn für diese Apotheke.

Des Weiteren sind ältere Personen in dieser Studie unterrepräsentiert. Obwohl der BMI der Deutschen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr am höchsten ist, waren nur etwa 10 % der Teilnehmer in diesem Alter. Diese Altersverteilung ist weder repräsentativ für die übergewichtigen Personen bundesweit noch für die Kundenstruktur der Apotheken. Gerade ältere Personen verbringen verhältnismäßig mehr Zeit in Apotheken. Die Geschlechterverteilung stellt eine weitere Limitation dar. Von den 126 Teilnehmern waren 116 (92,06 %) weiblich und nur zehn (7,94 %) männlich. In Deutschland sind allerdings 67 % der 18-79-jährigen Männer übergewichtig oder adipös und 53 % der Frauen.

Bei Betrachtung der Studienteilnehmer fiel zudem der gute Allgemeinzustand auf. Ein hoher Anteil der Befragten hatte Normalgewicht und hätte keine Diät durchführen müssen. Entweder wollten sie nicht zunehmen und griffen deshalb auf präventive Maßnahmen wie Sport und Diätprodukte zurück oder sie waren sich über ihr Übergewicht bewusst und wollten abnehmen. Dieses Bewusstsein kann nicht bei der Grundgesamtheit angenommen werden. Es stellt den ersten und wichtigsten Schritt eines Diätprogrammes dar und grenzt die Stichprobe von anderen übergewichtigen oder adipösen Deutschen ab.

Die Studie lässt dementsprechend wenig Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit zu. Vielmehr wird ein Eindruck von Personengruppen vermittelt, denen ihre Gesundheit bzw. ihr Körpergewicht ohnehin bereits wichtig ist. Da in dieser Arbeit übergewichtige Personen erfasst wurden, die Apotheken betreten, ist diese Konsequenz allerdings nicht unbedingt überraschend. Dennoch können aus dem Informationsgewinn der Studie, wie gewünscht, Handlungsempfehlungen abgeleitet werden, die einen aktiveren Beitrag der Apotheken in der Adipositas-Therapie ermöglichen.

---

<sup>9</sup>100 Fragebögen wurden in Verl ausgefüllt, während die restlichen 26 Bögen durch die verbleibenden vier Apotheken beigetragen wurden.

## Kapitel 5

# Fazit und Handlungsempfehlungen

Mehr als jeder zweite Deutsche ist übergewichtig. Es gibt einen hohen Handlungsbedarf, sowohl den einzelnen Betroffenen auf dem Weg zu einem besseren Gesundheitszustand und mehr Lebensqualität zu unterstützen als auch die Gesellschaft durch geringere Ausgaben für das Gesundheitssystem zu entlasten. Öffentliche Apotheken können hierzu durch gut ausgebildetes und geschultes Personal einen wesentlichen Beitrag leisten. Bisher wird dieses Fachwissen jedoch nur in geringem Maße in Anspruch genommen.

Um die aktuelle Rolle der Apotheke in der Prävention und Therapie von Adipositas zu untersuchen, wurde eine Umfrage durchgeführt. In einem Zeitraum von elf Monaten wurden in fünf Apotheken insgesamt 126 Personen interviewt. Die Gesamtnachfrage der Kunden belief sich auf 686 Produkte zum Abnehmen (bezogen auf die Apotheke in Verlkreis Gütersloh, in der etwa 80 % der Kunden interviewt wurden). Dies entspricht einer durchschnittlichen Nachfrage von 2,6 Produkten je Werktag. Auch wenn ein Teil dieser Einkäufe auf dieselben Personen zurückgeht, wird deutlich, dass Apotheken eine wichtige Anlaufstelle für Abnehmwillige darstellen. Aus der Befragung wird zudem ersichtlich, dass die meisten Kunden (86,8 %) mit der Beratung mindestens zufrieden waren.

Auf Basis der erhobenen Daten wurde die Kundenstruktur analysiert und die derzeitige Nachfragesituation evaluiert. Die Apotheke wird durch eine große Bandbreite von Altersgruppen als Ansprechpartner wahrgenommen. Dies ist sehr positiv, da Übergewicht ein altersübergreifendes Problem darstellt. Das größte Interesse zeigten Personen zwischen 30 und 60 Jahren. Nur wenige der Befragten waren älter. Da ab dem 60. Lebensjahr jedoch mehr als 55 % der Deutschen übergewichtig sind, sollte zukünftig versucht werden, diese Altersgruppen gezielt anzusprechen. Ältere Menschen nehmen meist regelmäßig Medikamente ein und gehen daher verhältnismäßig häufig in die Apotheke. Die Kundenkontakte sollten genutzt werden, um den Kunden intensivere Beratungsgespräche anzubieten. Mit zunehmender persönlicher Relevanz von Medikamenten, steigt auch die Tendenz hin zu einer Stammapotheke (IfH 2012). In solchen Fällen besteht zumeist ein stärkeres Vertrauensverhältnis, sodass auch heikle Themen angesprochen werden können.

Mithilfe von soziodemographischen und gesundheitsbezogenen Fragen konnten Aspekte wie die Motivation der Kunden, in die Apotheke zu kommen oder eine bevorzugte Diät untersucht werden. Zu den auffälligsten Ergebnissen zählen die stark unterschiedliche Geschlechterverteilung (nur 7,9 % Männer), die einseitige Produktnachfrage nach Mahlzeiterersatzmitteln von 80,2 % (78,3 % aller nachgefragten Produkte bzw. Beratung) und der gute gesundheitliche Allgemeinzustand der Befragten. Knapp ein Drittel der Studienteilnehmer hatte Normalgewicht und nur ein geringer Anteil war auf die regelmäßige Einnahme von Medikamenten angewiesen. Dies indiziert eine gewisse *Wachsamkeit* und ein gutes Selbstmanagement in der Gewichtskontrolle.

Die einseitige Produktnachfrage nach Mahlzeiterersatzmitteln ist die Konsequenz des geringen Angebots an Abnehmprodukten sowie der größeren Bekanntheit von Proteinshakes im Vergleich zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. Durch Anwendung der Shakes werden alte Essensmuster durchbrochen. Gerade anfänglich kann eine hohe Gewichtsreduktion erzielt werden, die in positiver Erinnerung bleibt. Aus diesem Grund werden die Mahlzeiterersatzprodukte auch bei erneuten Diäten oftmals verwendet. Außerdem handelt es sich bei ihnen um freiverkäufliche Produkte, für deren Erwerb keine vorherige Arztkonsultation stattfinden muss<sup>1</sup>. Nur wenige Personen lösten ein Rezept über verschreibungspflichtige Arzneimittel ein oder kamen auf Anraten des Arztes in die Apotheke. Dies zeigt, wie wichtig die Rolle des Apothekenpersonals in der Adipositas-Therapie ist. Einzig die Apotheke kann bei diesen Personen eine fachliche Einschätzung bezüglich des Diätvorhabens und möglicher Interaktionen oder Risiken leisten.

Wie in den Limitationen aufgeführt, gibt es verschiedene Gründe, weshalb das gewählte Studiendesign nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit, d. h. für alle Übergewichtigen in Deutschland, ist. Dies wird durch die Art der Stichprobenziehung bereits verhindert. Es wurde genau die Teilgruppe der Übergewichtigen auf die Umfrage angesprochen, die die Apotheke mit dem Anliegen der Gewichtsreduktion oder Beratung aufsuchten. Dies bedeutet, dass die Personen entweder bereits den Entschluss gefasst haben, abzunehmen oder sich zumindest mit dieser Möglichkeit auseinandergesetzt haben. Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit waren jedoch nicht das primäre Ziel dieser Dissertation. Es gelang, sowohl die Rolle der Apotheke aufzuzeigen als auch Optimierungsansätze zu erarbeiten: Der erste Schritt besteht darin, den potenziellen Kunden auf die Apotheke aufmerksam zu machen. Wie die Umfrage zeigte, kommen die Kunden nur in wenigen Fällen in die Offizin, weil sie direkt durch die Apotheke motiviert wurden. Durch eine aktive Ansprache können Apotheken für ihre Dienstleistungen sensibilisieren und eine Vielzahl an Patienten errei-

<sup>1</sup>Schamgefühle oder Zeitmangel sind zwei potenzielle Gründe, weshalb Patienten ungern eine Arztpraxis aufsuchen.

chen. Möglichkeiten der Ansprache bestehen aus Handzetteln, die in der Offizin ausgelegt werden können, aus regionalen Zeitungsinseraten und aus Artikeln auf der apothekeneigenen Homepage. Ziel ist es, Übergewichtige zu adressieren und motivieren, die bislang nicht die Notwendigkeit erkannt haben, abzunehmen. Viele Personen, die sich im Rahmen der Umfrage an die Apotheke gewendet haben, waren normalgewichtig und hätten keine Diät durchführen müssen.

Des Weiteren können Aktionstage oder Themenabende angeboten werden. Durch positiv-assoziierte Titel wie *gesund zum Wunschgewicht* kann eine breitere Masse angesprochen werden. Für solche Veranstaltungen kann ebenfalls durch Handzettel oder Plakate bzw. Aufsteller geworben werden. Bei der Verteilung von Handzetteln sollte darauf geachtet werden, dass insbesondere auch Männer angesprochen werden, um deren Aufmerksamkeit bezüglich der Beratung und Produkte zu erhöhen.

Neben einer verstärkten Werbung sollte das Fachpersonal während der täglichen Beratungsgespräche<sup>2</sup> bei der Medikamentenabgabe, beispielsweise von oralen Antidiabetika, auf Zusammenhänge zwischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und einer möglichen Fehlernährung hinweisen und dabei aktiv das Angebot einer Ernährungsberatung einbringen. In solchen Fällen ist stets abzuklären, inwieweit der Kunde bereits durch den behandelnden Arzt informiert wurde, um nicht die Kompetenz des Diabetologen in Frage zu stellen.

Für das Beratungsgespräch empfiehlt sich die Entwicklung eines Fragebogens. In Zeiten, in denen das Qualitätsmanagementsystem<sup>3</sup> gesetzlich verankert ist, kann somit Sorge getragen werden, dass die Qualität bei der Anamnese unter den Kollegen vergleichbar ist und keine wichtigen Aspekte vergessen werden. Die Apotheke kann und muss im Rahmen dieser Anamnese insbesondere einzunehmende Arzneimittel und die vorhandenen Erkrankungen der Kunden beachten, um diese Besonderheiten bei der Entwicklung eines Diätprogrammes zu berücksichtigen. An dieser Stelle sind die zahlenmäßig stark vertretenen Diabetiker besonders zu berücksichtigen. Außerdem sollten die Kunden zu ihren Alltagsgewohnheiten befragt werden. Die individuellen Vorlieben sind ebenfalls ausschlaggebend für die Zusammenstellung eines Diätplanes. Zu starke Einschnitte können allenfalls temporär Aussicht auf Erfolg haben, die Compliance wird wahrscheinlich schnell nachlassen. Dies gilt sowohl für den Lebensmittelkonsum als auch für die sportlichen Aktivitäten. In diesem Zusammenhang ist das Aushändigen von Tagebüchern sinnvoll. Durch die Protokollierung des Lebensmittelverzehrs, des absolvierten Sportprogrammes und der Gewichtskontrolle wird das Augenmerk auf die Selbstbeobachtung gelegt, einem zentralen Aspekt in der

---

<sup>2</sup>Pro Tag werden in Deutschland rund 3,6 Millionen Menschen durch die Apotheke versorgt.

<sup>3</sup>Siehe QMS, § 2a, Abs 1 ApoBetrO.

Verhaltenstherapie, die in die Gewichtsreduktion integriert werden sollte. In möglichen Folgegesprächen dienen die Protokolle als wertvolles Instrument in der Überprüfung der Compliance und der Sinnhaftigkeit, um Optimierungen innerhalb der Säulen des Basisprogrammes vorzunehmen.

Die Bundesapothekerkammer stellt im Rahmen der Qualitätssicherung Leitlinien zur Verfügung. Auch für Beratungsgespräche mit der Thematik Gewichtsreduktion wurde eine Leitlinie entwickelt. In dieser wird stets großen Wert auf eine gewissenhafte Unterscheidung zwischen der Beratung, die durch die Apotheke geleistet werden kann und den Fällen, die in ärztliche Hand gehören, gelegt. Knapp 40 % der Studienteilnehmer hatten einen BMI im Bereich der Präadipositas und einen guten Gesundheitszustand. Dies sind optimale Voraussetzungen für Beratungsgespräche in der Apotheke. Eine multimorbide Person bringt hingegen eine Polymedikation mit sich, die zu Schwierigkeiten und Interaktionen bei der Einnahme weiterer Arzneimittel führen kann und ein strenges Monitoring durch den behandelnden Arzt verlangt. Auch Kunden mit einer stark ausgeprägten Adipositas muss ein Arztbesuch empfohlen werden. In diesen Fällen ist eine Behandlung im Rahmen der Selbstmedikation zu riskant.

Ein genauer Anamnesebogen muss zwar noch erstellt werden, das grundsätzliche Vorgehen bei Kunden, die sich gerne beraten lassen möchten, ist allerdings schon dokumentiert und ausgearbeitet und in Abbildung 5.1 dargestellt.

Durch eine gezielte Beratung und eventuelle Folgegespräche kann die Compliance der Personen gefördert und die Gewichtsreduktion unterstützt werden. Aber nicht nur der Kunde zieht einen Nutzen aus der individuellen Betreuung. Die öffentliche Apotheke bietet in diesem Fall Dienstleistungen an, die über den gesetzlich vorgeschriebenen Versorgungsaufwand hinausgehen und kann diese dem Kunden in Rechnung stellen. Andere Beispiele dieser individuellen Beratung beziehen sich auf erforderliche Impfungen (Reiseimpfungen), Beratung in der Tabakentwöhnung oder ein Selbstmanagement in der Blutglucose- und Blutdruckkontrolle. Zusammengefasst wurden diese Dienste unter dem bundeseinheitlichen „Leistungskatalog für Beratungs- und Dienstleistungsangebote in der Apotheke“ (LeiKa). Nähere Informationen zum Leistungskatalog stehen ebenfalls auf der ABDA Homepage zur Verfügung. Zum einen ermöglicht das Einhalten der Vorgaben einen hohen Qualitätsstandard, indem je nach Dienstleistung aufgezeigt wird, welche Materialien und Methoden notwendig sind und über welche Qualifikationen, aber auch Schutzimpfungen das Personal verfügen muss, zum anderen wird auch das betriebswirtschaftliche Ziel formuliert. Apotheken haben die Möglichkeit, sich individuell berechnen zu lassen, welche Kosten durch die jeweiligen Dienstleistungen entstehen und somit das Honorar festzulegen.

Während der Interviews der Kunden fiel zudem auf, dass einige der Befragten gerne thematisch weiter ausholten und sich nach Beendigung des Fragebogens Zeit für eine in-

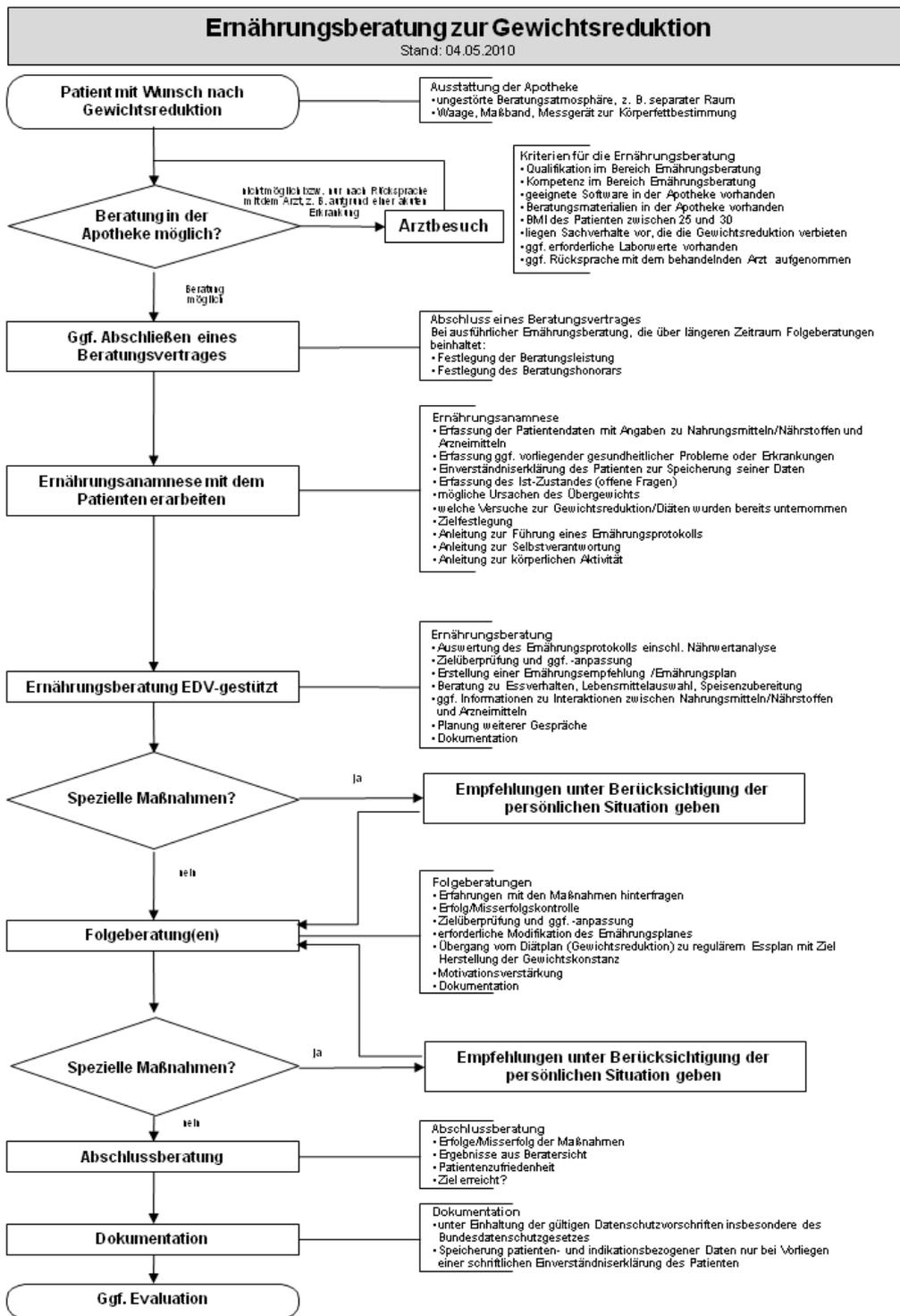


Abbildung 5.1: Flussdiagramm der ABDA-Leitlinie.

Die Leitlinien sind Bestandteil der Qualitätssicherung, orientieren sich an der täglichen Praxis und geben den rechtlichen Rahmen für ein Beratungsgespräch vor. In diesem Fall wird angegeben, für welchen Kunden eine Beratung sinnvoll ist, wer dieses durchführen kann und welche Kriterien dafür sorgen, dass ein Arztbesuch empfohlen werden muss (Stand 05.2010) (BAK 2010).

tensivere Beratung und Fragen nahmen. Auf diese Weise können Stammkunden gewonnen und Vertrauensverhältnisse aufgebaut werden.

Übergewichtige Personen können einige Anlaufstellen nutzen, um Hilfe einzuholen. Hierzu zählen Arztpraxen, Ernährungsberater, Apotheken und auch geschultes Personal z. B. in Fitnessstudios. All diese sind in der Lage, strukturierte Hilfestellung zu geben und die Gewichtsreduktion fachmännisch zu unterstützen. Den Mehrwert, den nur medizinisches und pharmazeutisches Fachpersonal leisten kann, ist hingegen die Abschätzung des Risikos, das mit einer Arzneimitteleinnahme verbunden ist sowie des Interaktionspotenzials. Wie wichtig diese Eigenschaft ist, wird bei Betrachtung der Angebotsvielfalt im Internet deutlich. Dort stoßen Personen auf alle erdenklichen Produkte, die sich vermeintlich zum Abnehmen eignen. Vor den meisten wird seitens der Verbraucherzentralen eindringlich gewarnt. Auch Arzneimittel, deren Zulassung widerrufen wurde, können dort erworben werden. Apotheken erfüllen demnach alle Voraussetzungen, um Übergewichtige schnell und kompetent bei der Gewichtsreduktion zu unterstützen. Zukünftig kann der Nutzen sowohl für den einzelnen Übergewichtigen als auch für das Gesundheitssystem durch eine aktivere Ansprache des Betroffenen und Weiterbildungen des Fachpersonals gesteigert werden. Insbesondere Männer sollten vermehrt motiviert werden, sich Beratung einzuholen, aber auch bestimmte Altersgruppen. Personen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und ältere Menschen ab 60 Jahren waren in dieser Studie teilweise unterrepräsentiert. Zudem zeichneten sich die Befragten, die überwiegend eine Stammapotheke hatten, durch ein gutes Selbstmanagement in der Gewichtsreduktion aus. Aus diesem Grund sollten Personen adressiert werden, die bislang nicht zur regelmäßigen Apotheken-Kundschaft zählen.

Im Fokus weiterer Studien, die Apotheken involvieren, aber auch über diese hinausgehen, sollten Hilfsmittel wie Ernährungstagebücher, Smartphone-Applikationen und *Wearables* stehen. Interessant ist, ob die modernen Möglichkeiten für alle Altersklassen geeignet und dem Führen von Ernährungstagebüchern überlegen sind. Fällt die Gewichtsreduktion von Personen, die sich über ihre Diät z. B. in sozialen Netzwerken austauschen oder gemeinsam Sport treiben höher aus? Im Anschluss an angesprochene Themenabende wird üblicherweise Raum für Diskussionen und Fragestellungen geboten. Vielleicht schließen sich Personen zu einer Trainings- oder Erfahrungsgruppe zusammen. Das Fachpersonal kann bei der Findung der passenden Sportart, je nach Übergewicht und Belastung für Gelenke und Herzkreislaufsystem, behilflich sein und anbieten, das Diätprogramm zu begleiten. Therapieerfolge zwischen Probanden, die lieber alleine Sport treiben und anderen, die sich in Gruppen zusammenfinden, können daraufhin evaluiert werden. Diese Ansätze stellen Möglichkeiten dar, verschiedene Konzepte zum Abnehmen zu vergleichen und optimie-

ren. Darüberhinaus sollte über eine Zusammenarbeit mit Arztpraxen<sup>4</sup> und Krankenkassen nachgedacht werden. Bereits jetzt wird ein BMI im Normalbereich von vielen Krankenkassen in Form von Prämien honoriert. Vielleicht eröffnen sich in dieser Thematik weitere Felder, in der Apotheken stärker involviert werden können<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup>Im angesprochenen rechtlichen Rahmen mit Beachtung des ApoG § 11, Abs. 1.

<sup>5</sup>Über die Bestimmung und Dokumentation des BMI hinausgehende Tätigkeiten.

# Kapitel 6

## Literaturverzeichnis

- Adan, R. A. (2013): Mechanisms underlying current and future anti-obesity drugs. *Trends in Neurosciences*, 36(2), 133–140.
- Ahima, R. S., Antwi, D. A. (2008): Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(4), 811–823.
- Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H., Inui, A. (2013): The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 51.
- Andersson, C., van Gaal, L., Caterson, I. D., Weeke, P., James, W. P. T., Coutinho, W., Finer, N., Sharma, A. M., Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C. (2012): Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55(9), 2348–2355.
- André, A., Gonthier, M.-P. (2010): The endocannabinoid system: Its roles in energy balance and potential as a target for obesity treatment. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(11), 1788–1801.
- Araújo, J. R., Martel, F. (2012): Sibutramine Effects on Central Mechanisms Regulating Energy Homeostasis. *Current Neuropharmacology*, 10(1), 49–52.
- Aucott, L. S. (2008): Influences of weight loss on long-term diabetes outcomes. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(01), 54–59.
- Avena, N. M., Rada, P. V. (2012): Cholinergic modulation of food and drug satiety and withdrawal. *Physiology & Behavior*, 106(3), 332–336.
- BAK. (2010): Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Ernährungsberatung in der Apotheke. [http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Ernaehrungsberatung/LL\\_Ernaehrungsberatung.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Ernaehrungsberatung/LL_Ernaehrungsberatung.pdf); Abrufdatum: 07.10.2014.
- Baker, L. K., Mao, D., Chi, H., Govind, A. P., Vallejo, Y. F., Iacoviello, M., Herrera, S., Cortright, J. J., Green, W. N., McGehee, D. S., Vezina, P. (2013): Intermittent nicoti-

- ne exposure upregulates nAChRs in VTA dopamine neurons and sensitises locomotor responding to the drug. *European Journal of Neuroscience*, *37*(6), 1004–1011.
- Baretic, M. (2012): Targets for Medical Therapy in Obesity. *Digestive Diseases*, *30*(2), 168–172.
- Barson, J. R., Morganstern, I., Leibowitz, S. F. (2011): Similarities in hypothalamic and mesocorticolimbic circuits regulating the overconsumption of food and alcohol. *Physiology & Behavior*, *104*(1), 128–137.
- Bays, H. (2010): Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert review of cardiovascular therapy*, *8*(12), 1777–1801.
- Bello, N. T., Liang, N.-C. (2011): The use of serotonergic drugs to treat obesity - is there any hope? *Drug Design, Development and Therapy*, *5*, 95–109.
- Bermudez-Silva, F. J., Cardinal, P., Cota, D. (2012): The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *Journal of Psychopharmacology*, *26*(1), 114–124.
- Bermudez-Silva, F. J., Viveros, M. P., McPartland, J. M., Rodriguez de Fonseca, F. (2010): The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: The end or a new beginning? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *95*(4), 375–382.
- Berridge, K. C., Ho, C.-Y., Richard, J. M., DiFeliceantonio, A. G. (2010): The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Research*, *1350*, 43–64.
- Bezirksregierung Detmold. (2010): Bevölkerungsentwicklung in Ostwestfalen-Lippe bis zum Jahr 2030. [https://www.bezreg-detmold.nrw.de/300\\_RegionOWL/080\\_Strukturdaten/Praesentation/10-02-16\\_Bevoelkerungsentwicklung\\_OWL\\_bis\\_2030.pdf](https://www.bezreg-detmold.nrw.de/300_RegionOWL/080_Strukturdaten/Praesentation/10-02-16_Bevoelkerungsentwicklung_OWL_bis_2030.pdf); Abrufdatum: 01.10.2014.
- Billes, S. K., Sinnayah, P., Cowley, M. A. (2014): Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*, *84*, 1–11.
- Blevins, J. E., Baskin, D. G. (2010): Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. *Forum of nutrition*, *63*, 133–140.
- Blume, H., Pfeil, D., Pieck, J. (1987): *Apothekenbetriebsordnung: Kommentar mit Textsammlung* (5., völlig neubearb. Aufl.). Frankfurt am Main: Govi-Verl.
- Bodnar, R. J. (2012): Endogenous opiates and behavior: 2011. *Peptides*, *38*(2), 463–522.
- Boguszewski, C. L., Paz-Filho, G., Velloso, L. A. (2010): Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynologia Polska*, *61*(2), 194–206.
- Bond, A. (2006): Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, *19*(3), 281–284.

- Bray, G. A. (2005): Drug Insight: appetite suppressants. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2(2), 89–95.
- Britt, J. P., Bonci, A. (2013): Optogenetic interrogations of the neural circuits underlying addiction. *Current opinion in neurobiology*, 23(4), 539–545.
- Brown, R. E., Kuk, J. L. (2014): Consequences of obesity and weight loss: a devil’s advocate position. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*.
- Browning, L. M., Mugridge, O., Dixon, A. K., Aitken, S. W., Prentice, A. M., Jebb, S. A. (2011): Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obesity facts*, 4(1), 9–15.
- Brunn, C. (1999): *Regulation der GLP-1-Sekretion intestinaler L-Zellen: Vergleich der enteroendokrinen GLUTag-Zelllinie mit einer Primärkultur fötaler Rattendarmzellen (FRIC)* (Diss., Universität Hamburg, Hamburg).
- Bueter, M., Ashrafian, H., le Roux, Carel W. (2009): Mechanisms of weight loss after gastric bypass and gastric banding. *Obesity facts*, 2(5), 325–331.
- Bundesministerium für Bildung und Forschung. (2012): Medikamente im Alter: Welche Wirkstoffe sind ungeeignet? [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/BMBF\\_Brosch\\_Priscus.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/BMBF_Brosch_Priscus.pdf); Abrufdatum: 07.10.2014.
- Burgard, D. A., Fuller, R., Becker, B., Ferrell, R., Dinglasan-Panlilio, M. J. (2013): Potential trends in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) drug use on a college campus: Wastewater analysis of amphetamine and ritalinic acid. *Science of The Total Environment*, 450/451, 242–249.
- Burke, L. E., Wang, J., Sevick, M. A. (2011): Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(1), 92–102.
- Buse, J. B., Garber, A., Rosenstock, J., Schmidt, W. E., Brett, J. H., Videbæk, N., Holst, J., Nauck, M. (2011): Liraglutide Treatment Is Associated with a Low Frequency and Magnitude of Antibody Formation with No Apparent Impact on Glycemic Response or Increased Frequency of Adverse Events: Results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) Trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), 1695–1702.
- Butler, A. E., Campbell-Thompson, M., Gurlo, T., Dawson, D. W., Atkinson, M., Butler, P. C. (2013): Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*, 62(7), 2595–2604.
- Caixàs, A., Albert, L., Capel, I., Rigla, M. (2014): Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 1419–1427.

- Calvez, J., Poupin, N., Chesneau, C., Lassale, C., Tomé, D. (2012): Protein intake, calcium balance and health consequences. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(3), 281–295.
- Cansell, C., Denis, R. G. P., Joly-Amado, A., Castel, J., Luquet, S. (2012): Arcuate AgRP neurons and the regulation of energy balance. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 169.
- Carter, R., Mouralidarane, A., Ray, S., Soeda, J., Oben, J. (2012): Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clinical medicine (London, England)*, 12(5), 456–460.
- Chan, E. W., He, Y., Chui, C. S. L., Wong, A. Y. S., Lau, W. C. Y., Wong, I. C. K. (2013): Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 14(5), 383–392.
- Chatkin R., Chatkin J.M. (2007): Smoking and changes in body weight: Can physiopathology and genetics explain this association? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(6), 712–719.
- Chatzigeorgiou, A., Kandaraki, E., Papavassiliou, A. G., Koutsilieris, M. (2014): Peripheral targets in obesity treatment: a comprehensive update. *Obes Rev (Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity)*, 15(6), 487–503.
- Chavez-Tapia, N. C., Tellez-Avila, F. I., Bedogni, G., Croce, L. S., Masutti, F., Tiribelli, C. (2009): Systematic review and meta-analysis on the adverse events of rimonabant treatment: Considerations for its potential use in hepatology. *BMC Gastroenterology*, 9, 75.
- Chen, B. T., Hopf, F. W., Bonci, A. (2010): Synaptic plasticity in the mesolimbic system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 129–139.
- Cho, Y. M., Merchant, C. E., Kieffer, T. J. (2012): Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 135(3), 247–278.
- Chorvat, R. J. (2013): Peripherally restricted CB1 receptor blockers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(17), 4751–4760.
- Chugh, P. K., Sharma, S. (2012): Recent advances in the pathophysiology and pharmacological treatment of obesity. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 37(5), 525–535.
- Dailey, M. J., Moran, T. H. (2013): Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(2), 85–91.
- Darling, A. L., Millward, D. J., Torgerson, D. J., Hewitt, C. E., Lanham-New, S. A. (2009): Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1674–1692.

- Davenport, R. J., Wright, S. (2014): Treating obesity: is it all in the gut? *Drug discovery today*, 19(7), 845–858.
- Delporte, C. (2012): Recent Advances in Potential Clinical Application of Ghrelin in Obesity. *Journal of Obesity*, 2012, 535624.
- Deutsche Adipositas Gesellschaft. (2012): DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Kosten. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DG bezirEM) e.V. (2014): *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas* (Version 2.0 (April 2014)).
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. (2013): *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Calcium* (1. Auflage, 5. überarb. Nachdruck). Neustadt an der Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag.
- Di Dalmazi, G., Vicennati, V., Pasquali, R., Pagotto, U. (2013): The unrelenting fall of the pharmacological treatment of obesity. *Endocrine*.
- Dong, C. X., Brubaker, P. L. (2012): Ghrelin, the proglucagon-derived peptides and peptide YY in nutrient homeostasis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9(12), 705–715.
- Drouet, M., Dubuquoy, L., Desreumaux, P., Bertin, B. (2012): Visceral fat and gut inflammation. *Nutrition*, 28(2), 113–117.
- Duller, C. (2013): *Einführung in die Statistik mit EXCEL und SPSS: Ein anwendungsorientiertes Lehr- und Arbeitsbuch* (3., überarb. Aufl. 2013). Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer Gabler.
- Eckstein, P. P. (2008): *Angewandte Statistik mit SPSS: praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler*. Wiesbaden: Gabler.
- Elangbam, C. S. (2010): Drug-induced Valvulopathy: An Update. *Toxicologic Pathology*, 38(6), 837–848.
- EMA. (1995): Anorectics, Opinion on the risks and benefit of chemically defined, centrally acting anorectics and on their authorisation status: CPMP/101-109/96. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Anorectics\\_31/WC500014208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Anorectics_31/WC500014208.pdf); Abrufdatum 25.09.2014.
- EMA. (2007): Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control: CPMP/EWP/281/96. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003264.pdf); Abrufdatum: 18.09.2014.
- EMA. (2012): European public assessment report (EPAR) for Forxiga: EMA/689976/ 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf); Abrufdatum 25.09.2014.

- EMA. (2013a): Assessment report for GLP-1 based therapies as adopted by the CHMP: EMA/474117/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf); Abrufdatum: 25.09.2014.
- EMA. (2013b): Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate), Outcome of re-examination: EMA/109958/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf); Abrufdatum 18.09.2014.
- EMA. (2013c): Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin): EMA/309180/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/05/WC500143811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143811.pdf); Abrufdatum: 27.09.2014.
- EMA. (2014): Human medicines - Mysimba: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003687/smops/Positive/human\\_smop\\_000773.jsp&mid=Wc0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003687/smops/Positive/human_smop_000773.jsp&mid=Wc0b01ac058001d127); Abrufdatum: 01.04.2015.
- EMA. (2015): Saxenda recommended for approval in weight management in adults. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/01/news\\_detail\\_002255.jsp&mid=Wc0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/01/news_detail_002255.jsp&mid=Wc0b01ac058004d5c1); Abrufdatum: 29.03.2015.
- Europäische Kommission. (2015a): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.03.2015 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel Saxenda-Liraglutid. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150323131125/dec\\_131125\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150323131125/dec_131125_de.pdf); Abrufsdatum: 29.03.2015.
- Europäische Kommission. (2015b): Pharmaceuticals - Community Register: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/newproc.htm>; Abrufdatum: 01.04.2015.
- Europäischer Gerichtshof. (2003): InfoCuria- Rechtsprechung des Gerichtshofs: Rechtsmittel - Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG - Humanarzneimittel - Anorektika: Amfepramon, Clobenzorex, Fenproporex, Norpseudoephedrin, Phentermin - Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen - Zuständigkeit der Kommission - Rücknahmevoraussetzungen. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=Anorektika&docid=48534&pageIndex=0&doclang=de&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=530487>.
- Farré, N., Aranyó, J., Enjuanes, C., Verdú-Rotellar, J. M., Ruiz, S., Gonzalez-Robledo, G., Meroño, O., Ramon, M. d., Moliner, P., Bruguera, J., Comin-Colet, J. (2014): Differences in neurohormonal activity partially explain the obesity paradox in patients with heart failure: The role of sympathetic activation. *International journal of cardiology*, 181C, 120–126.
- FDA. (2005): Symlin - New Drug to Treat Type 1 and Type 2 Diabetes. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=39>; Abrufdatum: 25.09.2014.

- FDA. (2012a): Press Announcements - FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>; Abrufdatum: 27.05.2013.
- FDA. (2012b): Press Announcements - FDA approves weight-management drug Qsymia. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>; Abrufdatum: 24.07.2013.
- FDA. (2014a): *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 34th Edition (Orange Book)*. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/ucm071436.pdf>; Abrufdatum: 08.10.2014.
- FDA. (2014b): FDA Approves Saxenda (liraglutide [rDNA origin] injection) for Obesity. <http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-saxenda-liraglutide-rdna-origin-obesity-4136.html>; Abrufdatum: 29.03.2015.
- FDA. (2014c): Information by Drug Class - Legal Requirements for the Sale and Purchase of Drug Products Containing Pseudoephedrine, Ephedrine, and Phenylpropanolamine. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm072423.htm>; Abrufdatum: 26.11.2014.
- FDA. (2014d): Press Announcements - FDA approves weight-management drug Contrave. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm413896.htm>; Abrufdatum 17.10.2014.
- Ferris, W. F., Crowther, N. J. (2011): Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovascular journal of Africa*, 22(3), 147–154.
- Finucane, O. M., Reynolds, C. M., McGillicuddy, F. C., Roche, H. M. (2012): Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(4), 622–633.
- Fitzgerald, K. T., Bronstein, A. C. (2013): Adderall® (Amphetamine-Dextro-amphetamine) Toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(1), 2–7.
- Foreyt, J. P., Salas-Salvado, J., Caballero, B., Bulló, M., Gifford, K. D., Bautista, I., Serra-Majem, L. (2009): Weight-reducing diets: Are there any differences? *Nutrition Reviews*, 67, 99–101.
- Frank, S., Heni, M., Moss, A., Schnurbein, J. v., Fritsche, A., Häring, H.-U., Farooqi, S., Preissl, H., Wabitsch, M. (2011): Leptin Therapy in a Congenital Leptin-Deficient Patient Leads to Acute and Long-Term Changes in Homeostatic, Reward, and Food-Related Brain Areas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(8), 1283–1287.
- Gabriel, F. S., Samson, C. E., Abejuela, Z. R., Sicat-Gabriel, P. R., Sumpio, J. P., Zacarias, M. B., Mercado-Asis, L. B. (2012): Postprandial Effect of Orlistat on the Peaking of Lipid Level After Sequential High Fat Meals. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(2), 458–463.

- Gamage, T. F., Lichtman, A. H. (2012): The Endocannabinoid System: Role in Energy Regulation. *Pediatric Blood & Cancer*, 58(1), 144–148.
- Garcia-Mijares, M., Bernardes, A. M. T., Silva, M. T. A. (2009): Diethylpropion produces psychostimulant and reward effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 91(4), 621–628.
- Gelfand, E. V., Cannon, C. P. (2006): Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 15(3), 307–315.
- George, M., Rajaram, M., Shanmugam, E. (2014): New and emerging drug molecules against obesity. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 19(1), 65–76.
- Goldstone, A. P. (2006): The hypothalamus, hormones, and hunger: alterations in human obesity and illness. *Progress in brain research*, 153, 57–73.
- Gonzalez-Villalobos, R. A., Janjoulia, T., Fletcher, N. K., Giani, J. F., Nguyen, Mien T. X., Riquier-Brison, A. D., Seth, D. M., Fuchs, S., Eladari, D., Picard, N., Bachmann, S., Delpire, E., Peti-Peterdi, J., Navar, L. Gabriel, Bernstein, K. E., McDonough, A. A. (2013): The absence of intrarenal ACE protects against hypertension. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(5), 2011–2023.
- Gordon, J., Watson, M., Avenell, A. (2011): Lightening the load? A systematic review of community pharmacy-based weight management interventions. *Obesity Reviews*, 12(11), 897–911.
- Greenway, F. L., Caruso, M. K. (2005): Safety of obesity drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(6), 1083–1095.
- Greenwood, H. C., Bloom, S. R., Murphy, K. G. (2011): Peptides and Their Potential Role in the Treatment of Diabetes and Obesity. *The Review of Diabetic Studies*, 8(3), 355–368.
- Gribble, F. M. (2012): The gut endocrine system as a coordinator of postprandial nutrient homeostasis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(04), 456–462.
- Hainer, V., Hainerová, I. A. (2012): Do we need anti-obesity drugs? *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28, 8–20.
- Halton, T. L., Hu, F. B. (2004): The Effects of High Protein Diets on Thermogenesis, Satiety and Weight Loss: A Critical Review. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(5), 373–385.
- Heller, H. J. (1999): The Role of Calcium in the Prevention of Kidney Stones. *Journal of the American College of Nutrition*, 18(5), 373–378.
- Heyman, E., Gamelin, F.-X., Aucouturier, J., Di Marzo, V. (2012): The role of the endocannabinoid system in skeletal muscle and metabolic adaptations to exercise: potential implications for the treatment of obesity. *Obesity Reviews*, 13(12), 1110–1124.

- Hillebrand, J. J., Kas, Martien J. H., Adan, Roger A. H. (2006): To eat or not to eat; regulation by the melanocortin system. *Physiology & behavior*, 89(1), 97–102.
- Hoebel, B. G., Avena, N. M., Rada, P. (2007): Accumbens dopamine-acetylcholine balance in approach and avoidance. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(6), 617–627.
- Hölling, H., Schlack, R., Kamtsiuris, P., Butschalowsky, H., Schlaud, M., Kurth, B. M. (2012): Die KiGGS-Studie. Bundesweit repräsentative Längs- und Querschnittstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55(6-7), 836–842.
- Hornby, P. J. (2006): Designing Spiegelmers to antagonise ghrelin. *Gut*, 55(6), 754–755.
- Howe, S. M., Hand, T. M., Manore, M. M. (2014): Exercise-Trained Men and Women: Role of Exercise and Diet on Appetite and Energy Intake. *Nutrients*, 6(11), 4935–4960.
- IfH. (2012): Institut für Handelsforschung GmbH: Apotheke der Zukunft: Meinungen, Anforderungen und Wünsche der Bevölkerung, 1–34.
- Ioakimidis, I., Zandian, M., Ulbl, F., Bergh, C., Leon, M., Södersten, P. (2011): How eating affects mood. *Physiology & Behavior*, 103(3/4), 290–294.
- Ioannides-Demos, L. L., Piccenna, L., McNeil, J. J. (2011): Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *Journal of Obesity*, 2011, 179674.
- James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W. Finer, N. Van Gaal, L. F, Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C. Sharma, A.M., Shepherd, G. M., Rode, R. A., Renz, C. L., SCOUT Investigators. (2010): Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England journal of medicine*, 363(10), 905–917.
- Janhsen, K., Strube, H., Starker, A. (2008): *Hypertonie*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Inst.
- Johansson, K., Neovius, K., DeSantis, S. M., Rössner, S., Neovius, M. (2009): Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obesity Reviews*, 10(5), 564–575.
- Johns, D. J., Hartmann-Boyce, J., Jebb, S. A., Aveyard, P. (2014): Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(10), 1557–1568.
- Jung, C. H., Kim, M.-S. (2013): Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Archives of pharmacal research*, 36(2), 201–207.
- Kahn, S. E. (2013): Incretin therapy and islet pathology: a time for caution. *Diabetes*, 62(7), 2178–2180.
- Kallus, K. W. (2010): *Erstellung von Fragebogen* (1. Aufl.). UTB. Wien: Facultas. WUV.
- Kang, J. G., Park, C.-Y. (2012): Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(1), 13–25.

- Keller, U. (2011): Dietary proteins in obesity and in diabetes. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 81 (2-3), 125–133.
- Kelley, A. E., Bakshi, V. P., Haber, S. N., Steininger, T. L., Will, M. J., Zhang, M. (2002): Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology & Behavior*, 76(3), 365–377.
- Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E., Will, M. J. (2005): Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward. *Physiology & Behavior*, 86(5), 773–795.
- Keogh, J. B., Clifton, P. M. (2012): Meal Replacements for Weight Loss in Type 2 Diabetes in a Community Setting. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 918571.
- Kerstetter, J. E., O'Brien, K. O., Caseria, D. M., Wall, D. E., Insogna, K. L. (2005): The Impact of Dietary Protein on Calcium Absorption and Kinetic Measures of Bone Turnover in Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), 26–31.
- Kim, G. W., Lin, J. E., Valentino, M. A., Colon-Gonzalez, F., Waldman, S. A. (2011): Regulation of appetite to treat obesity. *Expert review of clinical pharmacology*, 4(2), 243–259.
- Kobelt, P., Helmling, S., Stengel, A., Wlotzka, B., Andresen, V., Klapp, B. F., Wiedenmann, B., Klussmann, S., Monnikes, H. (2006): Anti-ghrelin Spiegelmer NOX-B11 inhibits neurostimulatory and orexigenic effects of peripheral ghrelin in rats. *Gut*, 55(6), 788–792.
- Kunos, G., Tam, J. (2011): The case for peripheral CB1 receptor blockade in the treatment of visceral obesity and its cardiometabolic complications. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1423–1431.
- Kurth, B.-M., Schaffrath Rosario, A. (2007): Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 736–743.
- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J., Heisler, L. K. (2010): Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 84–91.
- Lange, D., Plachta-Danielzik, S., Landsberg, B., Müller, M. J. (2010): Soziale Ungleichheit, Migrationshintergrund, Lebenswelten und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse der Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 53(7), 707–715.

- Li, C., Jones, P. M., Persaud, S. J. (2011): Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas. *Pharmacology & Therapeutics*, 129(3), 307–320.
- Li, J.-B., Asakawa, A., Terashi, M., Cheng, K., Chaolu, H., Zoshiki, T., Ushikai, M., Sheriff, S., Balasubramaniam, A., Inui, A. (2010): Regulatory effects of Y4 receptor agonist (BVD-74D) on food intake. *Peptides*, 31(9), 1706–1710.
- Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L. R., Hilton, L., Suttorp, M., Solomon, V., Shekelle, P. G., Morton, S. C. (2005): Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine*, 142(7), 532–546.
- Lin, S., Shi, Y.-C., Yulyaningsih, E., Aljanova, A., Zhang, L., Macia, L., Nguyen, A. D., Lin, E.-J. D., During, M. J., Herzog, H., Sainsbury, A. (2009): Critical Role of Arcuate Y4 Receptors and the Melanocortin System in Pancreatic Polypeptide-Induced Reduction in Food Intake in Mice. *PloS one*, 4(12), 8488.
- Lockie, S. H. (2013): The GLP-1 receptor in the brain: role in neuroendocrine control of energy metabolism and treatment target for obesity. *Journal of Neuroendocrinology*, (7), 597–604.
- Lundborg, P., Nystedt, P., Rooth, D.-O. (2014): Body Size, Skills, and Income: Evidence From 150,000 Teenage Siblings. *Demography*, 1–24.
- Lutz, T. A. (2012): Control of energy homeostasis by amylin. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 69(12), 1947–1965.
- Marathe, C. S., Rayner, C. K., Jones, K. L., Horowitz, M. (2013): Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: A review. *Peptides*, 44, 75–86.
- Mark, G. P., Shabani, S., Dobbs, L. K., Hansen, S. T. (2011): Cholinergic modulation of mesolimbic dopamine function and reward. *Physiology & Behavior*, 104(1), 76–81.
- Matafome, P., Santos-Silva, D., Sena, C. M., Seica, R. (2013): Common mechanisms of dysfunctional adipose tissue and obesity-related cancers. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 29(4), 285–295.
- Max Rubner-Institut. (2008): *Nationale Verzehrsstudie II: Ergebnisbericht, Teil 1 einschließlich Ergänzungsband/Schichtindex: Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen*. Max Rubner-Institut Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel.
- Mayer, H. O. (2006): *Interview und schriftliche Befragung: Entwicklung, Durchführung und Auswertung*. Oldenbourg Verlag.
- McArdle, M. A., Finucane, O. M., Connaughton, R. M., McMorrow, A. M., Roche, H. M. (2013): Mechanisms of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: Insights into the Emerging Role of Nutritional Strategies. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 52.

- Meister, B. (2007): Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiology & Behavior*, 92(2), 263–271.
- Mensink, G. B., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., Scheidt-Nave, C. (2013): ÜBERGEWICHT UND ADIPOSITAS IN DEUTSCHLAND ERGEBNISSE DER STUDIE ZUR GESUNDHEIT ERWACHSENER IN DEUTSCHLAND (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, 56, 786–794.
- Meye, F. J., Adan, R. A. (2014): Feelings about food: the ventral tegmental area in food reward and emotional eating. *Trends in pharmacological sciences*, 35(1), 31–40.
- Moran, T. H., Dailey, M. J. (2011): Intestinal Feedback Signaling and Satiety. *Physiology & Behavior*, 105(1), 77–81.
- Moss, C., Dhillon, W. S., Frost, G., Hickson, M. (2012): Gastrointestinal hormones: the regulation of appetite and the anorexia of ageing. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(1), 3–15.
- Müller, M. J., Asbeck, I., Mast, M., Langnäse, K., Grund, A. (2001): Prevention of obesity—more than an intention. Concept and first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS). *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(1), 66–74.
- Mutschler, E. (2008): *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie* (9., vollst. neu bearb. und erw. Aufl.). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Myers, M. G., Münzberg, H., Leininger, G. M., Leshan, R. L. (2009): The geometry of leptin action in the brain: More complicated than a simple ARC. *Cell metabolism*, 9(2), 117–123.
- Nakamura, T., Ito, T., Uchida, M., Hijioka, M., Igarashi, H., Oono, T., Kato, M., Nakamura, K., Suzuki, K., Jensen, R. T., Takayanagi, R. (2014): PSCs and GLP-1R: occurrence in normal pancreas, acute/chronic pancreatitis and effect of their activation by a GLP-1R agonist. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 94(1), 63–78.
- Nardi, P. M. (2006): *Doing survey research: A guide to quantitative methods* (2nd ed.). Boston: Pearson/Allyn & Bacon.
- Nathan, P. J., O'Neill, B. V., Napolitano, A., Bullmore, E. T. (2011): Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(5), 490–505.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2014): Key Recommendations.
- Neary, M. T., Batterham, R. L. (2009): Gut hormones: Implications for the treatment of obesity. *Pharmacology & Therapeutics*, 124(1), 44–56.
- NICE. (2014): Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults | 1-recommendations | Guidance and guide-

- lines | NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg189/chapter/1-recommendations#physical-activity>; Abrufdatum: 17.12.2014.
- Novartis Pharma. (2014): CoDiovan: Fachinformation. <http://www.fachinfo.de/pdf/005131>; Abrufdatum: 01.10.2014.
- Ohashi, K., Ouchi, N., Matsuzawa, Y. (2012): Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*, *94*(10), 2137–2142.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., Olokoba, L. B. (2012): Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*, *27*(4), 269–273.
- Olszanecka-Glinianowicz, M., Dabrowski, P., Kocelak, P., Janowska, J., Smertka, M., Jondrko, K., Chudek, J. (2013): Long-term inhibition of intestinal lipase by orlistat improves release of gut hormones increasing satiety in obese women. *Pharmacological reports: PR*, *65*(3), 666–671.
- Olszewski, P. K., Alsiö, J., Schiöth, H. B., Levine, A. S. (2011): Opioids as facilitators of feeding: Can any food be rewarding? *Physiology & Behavior*, *104*(1), 105–110.
- Owyang, C., Heldsinger, A. (2011): Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *Journal of neurogastroenterology and motility*, *17*(4), 338–348.
- Parsons, C. G., Danysz, W., Dekundy, A., Pulte, I. (2013): Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimers Disease. *Neurotoxicity Research*, *24*(3), 358–369.
- Paspala, I., Katsiki, N., Kapoukranidou, D., Mikhailidis, D. P., Tsiligioglou-Fachantidou, A. (2012): The Role of Psychobiological and Neuroendocrine Mechanisms in Appetite Regulation and Obesity. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, *6*, 147–155.
- Peciña, S., Smith, K. S. (2010): Hedonic and motivational roles of opioids in food reward: Implications for overeating disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *97*(1), 34–46.
- Pedragosa-Badia, X., Stichel, J., Beck-Sickinger, A. G. (2013): Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity. *Frontiers in Endocrinology*, *4*, 5.
- Peirson, L., Douketis, J., Ciliska, D., Fitzpatrick-Lewis, D., Ali, M. U., Raina, P. (2014): Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ open*, *2*(4), E306–17.
- Plachta-Danielzik, S., Landsberg, B., Lange, D. (2011): 15 Jahre Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). *Bundesgesundheitsblatt*, (54), 304–312.
- Porst, R. (2011): *Fragebogen: Ein Arbeitsbuch*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- Przyrembel, H. (2012). Europäische Referenzwerte für die Proteinzufuhr | Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.

- Quarta, C., Mazza, R., Obici, S., Pasquali, R., Pagotto, U. (2011): Energy balance regulation by endocannabinoids at central and peripheral levels. *Trends in Molecular Medicine*, 17(9), 518–526.
- Randall, P. A., Vemuri, V. K., Segovia, K. N., Torres, E. F., Hosmer, S., Nunes, E. J., Santerre, J. L., Makriyannis, A., Salamone, J. D. (2010): The novel cannabinoid CB1 antagonist AM6545 suppresses food intake and food-reinforced behavior. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 97(1), 179–184.
- Rassow, J. (2008): *Biochemie: 50 Tabellen* (2., aktualisierte Aufl.). Duale Reihe. Stuttgart: Thieme.
- ratiopharm GmbH. (2013): orlistat-ratiopharm: 60 mg: Fachinformation. <http://www.fachinfo.de/pdf/013312#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>; Abrufdatum 01.10.2014.
- Reddy, D. S. (2013): The pathophysiological and pharmacological basis of current drug treatment of migraine headache. *Expert review of clinical pharmacology*, 6(3), 271–288.
- Richard, D., Monge-Roffarello, B., Chechi, K., Labbé, S. M., Turcotte, E. E. (2012): Control and physiological determinants of sympathetically mediated brown adipose tissue thermogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 1–8.
- Richardson, R. D., Ma, G., Oyola, Y., Zancanella, M., Knowles, L. M., Cieplak, P., Romo, D., Smith, J. W. (2008): Synthesis of novel beta-lactone inhibitors of fatty acid synthase. *Journal of medicinal chemistry*, 51(17), 5285–5296.
- Riediger, T. (2012): The receptive function of hypothalamic and brainstem centres to hormonal and nutrient signals affecting energy balance. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(04), 463–477.
- Roth, J. D., Erickson, M. R., Chen, S., Parkes, D. G. (2012): GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities. *British journal of pharmacology*, 166(1), 121–136.
- Rothman, R. B., Baumann, M. H. (2009): Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *American journal of therapeutics*, 16(4), 354–364.
- Rui, L. (2013): Brain regulation of energy balance and body weight. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 14(4), 387–407.
- Ryan, D. H., Bray, G. A. (2013): Pharmacologic treatment options for obesity: what is old is new again. *Current hypertension reports*, 15(3), 182–189.
- Ryder, R. (2013): The potential risks of pancreatitis and pancreatic cancer with GLP-1-based therapies are far outweighed by the proven and potential (cardiovascular) benefits. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 30(10), 1148–1155.

- Sam, A. H., Troke, R. C., Tan, T. M., Bewick, G. A. (2012): The role of the gut/brain axis in modulating food intake. *Neuropharmacology*, 63(1), 46–56.
- Santamaría, A., Arias, H. R. (2010): Neurochemical and behavioral effects elicited by bupropion and diethylpropion in rats. *Behavioural Brain Research*, 211(1), 132–139.
- Sargent, B. J., Henderson, A. J. (2011): Targeting 5-HT receptors for the treatment of obesity. *Current Opinion in Pharmacology*, 11(1), 52–58.
- Schellekens, H., Finger, B. C., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2012): Ghrelin signalling and obesity: At the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacology & Therapeutics*, 135(3), 316–326.
- Schindler, E. A., Dave, K. D., Smolock, E. M., Aloyo, V. J., Harvey, J. A. (2012): Serotonergic and dopaminergic distinctions in the behavioral pharmacology of 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) and lysergic acid diethylamide (LSD). *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 101(1), 69–76.
- Schloegl, H., Percik, R., Horstmann, A., Villringer, A., Stumvoll, M. (2011): Peptide hormones regulating appetite—focus on neuroimaging studies in humans. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(2), 104–112.
- Schubert, I., Ihle, P., Sabatowski, R. (2013): Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(4), 45–51.
- Schumann, S. (2006): *Repräsentative Umfrage: Praxisorientierte Einführung in empirische Methoden und statistische Analyseverfahren* (4., überarb. und erw. Aufl.). Lehr- und Handbücher der Politikwissenschaft. München [u.a.]: Oldenbourg.
- Schwabe, U., Paffrath, D. (2013): *Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer.
- Schwingshackl, L., Hoffmann, G. (2013): Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(12), 1640–1661.
- Scott, C. B., Devore, R. (2005): Diet-induced thermogenesis: variations among three isocaloric meal-replacement shakes. *Nutrition*, 21(7/8), 874–877.
- Shan, X., Yeo, G. S. (2011): Central leptin and ghrelin signalling: comparing and contrasting their mechanisms of action in the brain. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 12(3), 197–209.
- Shearman, L. P., Wang, S.-P., Helmling, S., Stribling, D. S., Mazur, P., Ge, L., Wang, L., Klussmann, S., Macintyre, D. E., Howard, A. D., Strack, A. M. (2006): Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology*, 147(3), 1517–1526.

- Shuster, A., Patlas, M., Pinthus, J. H., Mourtzakis, M. (2012): The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *British Journal of Radiology*, 85(1009), 1–10.
- Silva, A. d., Bloom, S. R. (2012): Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut and Liver*, 6(1), 10–20.
- Smith, K. S., Tindell, A. J., Aldridge, J. W., Berridge, K. C. (2009): Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behavioural Brain Research*, 196(2), 155–167.
- Smith, S. R., Fujioka, K., Gupta, A. K., Billes, S. K., Burns, C., Kim, D., Dunayevich, E., Greenway, F. L. (2013): Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(9), 863–866.
- Sohn, J.-W., Williams, K. W. (2012): Functional heterogeneity of arcuate nucleus pro-opiomelanocortin neurons: implications for diverging melanocortin pathways. *Molecular neurobiology*, 45(2), 225–233.
- Stanley, B. G., Urstadt, K. R., Charles, J. R., Kee, T. (2011): Glutamate and GABA in lateral hypothalamic mechanisms controlling food intake. *Physiology & Behavior*, 104(1), 40–46.
- Statista. (2014a): Frauen - Informationsinteresse Schlankeitskost 2013 | Statistik. Quelle: VuMa. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/290433/umfrage/umfrage-unter-frauen-zum-informationsinteresse-an-schlankeitskost/>; Abrufdatum: 07.12.2014.
- Statista. (2014b): Gesamtzahl öffentlicher Apotheken in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2013: Quelle: ABDA. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/5063/umfrage/oeffentliche-apotheken-in-deutschland-seit-1999/>; Abrufdatum: 24.10.2014.
- Statista. (2014c): Umsatzanteile am deutschen OTC-Versandapothekenmarkt zu Apothekenverkaufspreisen 2008 bis 2012: Quelle: BPI. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/280423/umfrage/umsatzanteile-am-otc-versandapothekenmarkt-zu-avp/>; Abrufdatum: 24.10.2014.
- Statistisches Bundesamt. (2010a): Körpermaße der Bevölkerung. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile); Abrufdatum: 24.10.2014.
- Statistisches Bundesamt. (2010b): Pressemitteilungen - Statistisches Bundesamt (Destatis) - Mehr als jeder Zweite in Deutschland hat Übergewicht- Statistisches Bundesamt (Destatis). [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2010/06/PD10\\_194\\_239.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2010/06/PD10_194_239.html); Abrufdatum: 22.05.2012.
- Statistisches Bundesamt. (2012): Staat & Gesellschaft - Bevölkerung - Statistisches Bundesamt (Destatis) - Der Mikrozensus stellt sich vor- Statistisches Bundesamt (Destatis). <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Mikrozensus.html>; Abrufdatum: 21.05.2012.

- Stengel, A., Goebel, M., Wang, L., Tache, Y. (2010): Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: Role as regulators of food intake and body weight. *Peptides*, 31(2), 357–369.
- Sun, Y., Chen, J. (2012): Rimonabant, Gastrointestinal Motility and Obesity. *Current Neuropharmacology*, 10(3), 212–218.
- Supuran, C. T., Di Fiore, A., Simone, G. D. (2008): Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 13(2), 383–392.
- Suzuki, K., Jayasena, C. N., Bloom, S. R. (2011): The Gut Hormones in Appetite Regulation. *Journal of Obesity*, 2011, 528401.
- Suzuki, K., Jayasena, C. N., Bloom, S. R. (2012): Obesity and Appetite Control. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 824305.
- Taha, S. A. (2010): Preference or fat? Revisiting opioid effects on food intake. *Physiology & Behavior*, 100(5), 429–437.
- Theim, K. R., Brown, J. D., Juarascio, A. S., Malcolm, R. R., O’Neil, P. M. (2013): Relations of hedonic hunger and behavioral change to weight loss among adults in a behavioral weight loss program utilizing meal-replacement products. *Behavior modification*, 37(6), 790–805.
- Toeller, M., Mann, J., Leeuw, I. d., Hermansen, K., A. Rivellesse, Rizkalla, A., Uusitupa, M., Vessby B. (2004): Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen: Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 14(6), 373–394.
- Torp-Pedersen, C., Caterson, I., Coutinho, W., Finer, N., van Gaal, L., Maggioni, A., Sharma, A., Brisco, W., Deaton, R., Shepherd, G., James, P., SCOUT Investigators. (2007): Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *European heart journal*, 28(23), 2915–2923.
- Toutenburg, H., Heumann, C. (2006): *Deskriptive Statistik: Eine Einführung in Methoden und Anwendungen mit SPSS ; mit 48 Tabellen* (5., aktualisierte und erw. Aufl.). Springer-Lehrbuch. Berlin: Springer.
- Trepel, M. (2004): *Neuroanatomie: Struktur und Funktion : mit 27 Tabellen* (3., neu bearb. Aufl.). München [u.a.]: Urban & Fischer.
- Troke, R. C., Tan, T. M., Bloom, S. R. (2014): The future role of gut hormones in the treatment of obesity. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 5(1), 4–14.
- Udani, J. K., Singh, B. B., Singh, V. J., Barrett, M. L. (2011): Effects of Acai (*Euterpe oleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: A pilot study. *Nutrition journal*, 10, 45.

- Vajda, F. J., O'Brien, T. J., Graham, J., Lander, C. M., Eadie, M. J. (2013): Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta neurologica Scandinavica*, 128(4), 228–234.
- Valentino, M. A., Colon-Gonzalez, F., Lin, J. E., Waldman, S. A. (2010): Current trends in targeting the hormonal regulation of appetite and energy balance to treat obesity. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 5(5), 765–783.
- van Zessen, R., van der Plasse, G., Adan, R. A. (2012): Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(04), 435–445.
- Verhulst, P.-J., Depoortere, I. (2012): Ghrelin's second life: From appetite stimulator to glucose regulator. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 18(25), 3183–3195.
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., Fowler, J. S. (2002): The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert opinion on therapeutic targets*, 6(5), 601–609.
- Westerterp-Plantenga, M. S., Nieuwenhuizen, A., Tomé, D., Soenen, S., Westerterp, K. R. (2009): Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance. *Annual Review of Nutrition*, 29(1), 21–41.
- WHO. (2008): Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf); Abrufdatum: 24.10.2014.
- WHO. (2013): Diabetes - Fact sheet N°312. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>; Abrufdatum: 28.09.2014.
- WHO. (2014a): Global Database on Body Mass Index - BMI classification: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html); Abrufdatum: 28.09.2014.
- WHO. (2014b): Obesity and overweight - Fact sheet N°311: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>; Abrufdatum: 28.09.2014.
- Wisser, A.-S., Habbel, P., Wiedenmann, B., Klapp, B. F., Mönnikes, H., Kobelt, P. (2010): Interactions of gastrointestinal peptides: ghrelin and its anorexigenic antagonists. *International journal of peptides*, 2010.
- Witkamp, R. F. (2011): Current and Future Drug Targets in Weight Management. *Pharmaceutical Research*, 28(8), 1792–1818.
- Wronska, A., Kmiec, Z. (2012): Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*, 205(2), 194–208.
- Wu, Q., Palmiter, R. D. (2011): GABAergic signaling by AgRP neurons prevents anorexia via a melanocortin-independent mechanism. *European journal of pharmacology*, 660(1), 21–27.

- Xu, Y., Elmquist, J. K., Fukuda, M. (2011): Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1243, 1–14.
- Yadav, H., Rane, S. G. (2012): TGF-betaSmad3 Signaling Regulates Brown Adipocyte Induction in White Adipose Tissue. *Frontiers in Endocrinology*, 3.
- Yen, M., Ewald, M. B. (2012): Toxicity of weight loss agents. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(2), 145–152.
- Yu, J. H., Kim, M.-S. (2012): Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(6), 391–398.
- Yun, H.-M., Rhim, H. (2011): The Serotonin-6 Receptor as a Novel Therapeutic Target. *Experimental Neurobiology*, 20(4), 159–168.
- Zac-Varghese, S., Tan, T., Bloom, S. R. (2010): Hormonal interactions between gut and brain. *Discovery medicine*, 10(55), 543–552.
- Zeyda, M., Stulnig, T. M. (2007): Adipose tissue macrophages. *Immunology Letters*, 112(2), 61–67.
- Zeyda, M., Stulnig, T. M. (2009): Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance &ndash; A Mini-Review. *Gerontology*, 55(4), 379–386.
- Zhang, L., Bijker, M. S., Herzog, H. (2011): The neuropeptide Y system: Pathophysiological and therapeutic implications in obesity and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 131(1), 91–113.
- Zhou, Y.-H., Ma, X.-Q., Wu, C., Lu, J., Zhang, S.-S., Guo, J., Wu, S.-Q., Ye, X.-F., Xu, J.-F., He, J. (2012): Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 7(6), 39062.
- Zhou, Y., Rui, L. (2013): Leptin signaling and leptin resistance. *Frontiers of medicine*, 7(2), 207–222.

Anhang A

Fragebogen

**Umfrage im Rahmen einer Dissertation  
an der Universität Paderborn**

**Inga Nolte**  
Apothekerin



Datum: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit zu Beginn der Umfrage: \_\_\_\_\_  
Interviewer: \_\_\_\_\_

Ihre Gesundheit ist uns sehr wichtig! Um Sie noch gezielter beraten zu können und unsere Angebote noch besser an Ihre persönlichen Bedürfnisse anzupassen, führen wir bei unseren Kundinnen und Kunden in unserer Apotheke z. Zt. eine kleine Befragung durch. Ich hoffe, Sie haben 5 Minuten Zeit für uns! Wir führen diese Befragung anonym durch, das heißt wir notieren nicht Ihren Namen.

**A Fragen zur Gesundheit**

**1. Wurde bei Ihnen jemals eine der folgenden Erkrankungen durch den Arzt festgestellt?** (Mehrfachantworten möglich)

- starkes Übergewicht (Adipositas)
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Diabetes mellitus Typ 2 (Zuckerkrankheit)
- Fettstoffwechselstörungen (hohe Blutfette)
- Gallensteinleiden
- Gelenkbeschwerden
- Herzinfarkt
- Gicht
- keine der genannten Erkrankungen bekannt

**2. Sie fragen heute nach einem Produkt, um abzunehmen. Was haben Sie bisher unternommen, um Gewicht abzunehmen?**  
(Mehrfachantworten möglich)

- a) **Diäten** zur Gewichtsreduktion:  ja  nein  
Falls noch bekannt, welche haben Sie schon einmal ausprobiert  
(z. B. Brigitte-Diät, Atkins-Diät, Nulldiät, ...)?

---



---

- b) **Tabletten** zum Abnehmen:  ja  nein  
 Falls noch bekannt, welche haben Sie schon einmal ausprobiert/verordnet bekommen (z. B. Reductil (Sibutramin), Acomplia (Rimonabant), Alli/Xenical (Orlistat), Formoline L112, ...)?
- 
- 

- c) **Mahlzeitenersatz** zum Abnehmen:  ja  nein  
 Falls noch bekannt, welche? (z. B. Vitasan, Almased, Yokebe, ...)?
- 
- 

- d) **Ernährungsberatungsangebote:**  ja  nein  
 Falls noch bekannt, welche? (z. B. Arzt, Krankenkasse, Apotheke, ...)
- 
- 

- e) **Ernährungskurse:**  ja  nein  
 Falls noch bekannt, welche? (z. B. Volkshochschule, Urlaubsangebote, ...)
- 
- 

- f) Mehr **Bewegung und Sport:**  ja  nein  
 Falls, ja, welchen Sport betreiben Sie und wie oft?

	durchschnittliche Anzahl/Woche					
	1	2	3	4	5	≥6
Spaziergehen	0	0	0	0	0	0
Joggen/Nordic Walking	0	0	0	0	0	0
Radfahren	0	0	0	0	0	0
Schwimmen	0	0	0	0	0	0
Gymnastik	0	0	0	0	0	0
Fitnessstudio	0	0	0	0	0	0
Sonstiges: _____	0	0	0	0	0	0

3. **Mit welcher Methode/welcher Maßnahme hatten Sie Ihrer Meinung nach bisher den *größten* Erfolg?**
- 

4. **Mit welcher Methode/welcher Maßnahme hatten Sie Ihrer Meinung nach bisher den *geringsten* Erfolg?**
-

**5. Müssen Sie regelmäßig Medikamente einnehmen?**

- Ja       Nein

**Wenn ja, sind darunter:**

- blutdrucksenkende Medikamente ( $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer etc.)?  
 Medikamente gegen Diabetes mellitus Typ 2 (Altersdiabetes)?  
     Insulin  
     blutzuckersenkende Tabletten  
 Tabletten gegen erhöhte Cholesterinwerte?  
 Tabletten gegen erhöhte Harnsäurewerte (Allopurinol)?  
 Tabletten zum Abnehmen?

**6. Im Laufe der Zeit nimmt man leider immer mehr an Gewicht zu. Seit circa welchem Lebensjahr machen Sie sich Gedanken über Ihr Körpergewicht?**

\_\_\_\_. Lebensjahr

**7. Wiegen Sie sich regelmäßig? Wenn ja, wie oft?**

- nein  
 täglich     wöchentlich     monatlich     vierteljährlich

**8. Darf ich Sie nach Ihrem derzeitigen Körpergewicht fragen?**  
(Wenn Sie sich nicht sicher sind, können Sie sich hier wiegen.)

\_\_\_\_\_ kg

**9. Darf ich Sie auch noch nach Ihrer Körperlänge fragen?**

\_\_\_\_\_ m

**10. Um sein Körpergewicht besser einordnen zu können, berechnet man heute den BMI (Body-Mass-Index). Kennen Sie Ihren BMI?**

- Ja     Nein      Wenn ja, wie hoch ist Ihr BMI?    BMI: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

**11. Wie sieht Ihr Wunschgewicht aus?** \_\_\_\_\_ kg**12. Wie hat sich Ihr Körpergewicht im vorangegangenen Jahr entwickelt?**

- ist unverändert geblieben  
 ist angestiegen  
 ist geringer geworden

13. **Welches zeitliche Ziel haben Sie sich gesetzt, um Ihr Wunschgewicht zu erreichen** (in Monaten/Jahren)? \_\_\_\_\_ Monate oder \_\_\_\_\_ Jahre
14. **Warum möchten Sie abnehmen?** (bitte nur eine Möglichkeit ankreuzen)
- gesundheitliche Gründe
  - besseres Aussehen
  - auf Anraten des Arztes
  - fühle mich dann besser und fitter
15. **Wodurch entstand Ihre Motivation, in der Apotheke Produkte zum Abnehmen zu kaufen bzw. sich beraten zu lassen?** (Mehrfachantworten möglich)
- auf Anraten des Arztes
  - durch Bekannte oder Freunde
  - durch Zeitschriften (z.B. Apothekenumschau) etc.
  - durch \_\_\_\_\_

## **B Fragen zur Person**

16. **In welchem Jahr sind Sie geboren?** \_\_\_\_\_
17. **Welches Geschlecht?** (bitte einfach ankreuzen, ohne diese Frage zu stellen)
- weiblich
  - männlich
18. **In welchem Land sind Sie geboren?**
- Deutschland
  - \_\_\_\_\_

Zuletzt haben wir noch einige Fragen, in der Sie helfen können, der Apotheke eine Rückmeldung zu geben, um unsere Angebote in Zukunft weiter zu verbessern.

19. **Sie haben selbstverständlich das Recht, in unterschiedlichen Apotheken Ihre Einkäufe zu erledigen, nutzen Sie dieses Recht?** (Als Erläuterung: diese Frage ist in Bezug auf die nächste Frage wichtig, um eventuelle Reklamationen auf „uns“ selbst zu beziehen oder die Information neutral zu behandeln!)
- gehe nur in eine Apotheke
  - habe eine Stammapotheke und gehe nur selten in eine andere
  - gehe immer in die Apotheke, die am günstigsten gelegen ist bzw. zu dem Zeitpunkt geöffnet hat oder gerade auf dem Weg liegt

**20. Wie zufrieden sind Sie mit der Beratung in Bezug auf Methoden zum Abnehmen oder Produkten, die Sie in der Apotheke bekommen?**

sehr-unzufrieden      unzufrieden      teils/teils      zufrieden      sehr-zufrieden  
                                                                                       

**21. Zu welchen Themen würden Sie gerne intensiver beraten werden?**  
(Mehrfachantworten möglich)

- Allergien
- Allgemeine Erschöpfung
- Diätetika
- Fitnessprodukte
- Gesundheitsvorträge
- Hautpflege
- Herz- u. Kreislaufbeschwerden
- Kosmetika
- Magen- und Darmprobleme
- Mineralstoff- oder Vitaminpräparate
- Naturarzneimittel
- Nervosität/Unruhe
- Osteoporose
- Schlafstörungen
- Sonnenschutz
- Stärkungsmittel
- Übergewicht/ bzw. Schlankheit
- Venenerkrankungen
- Sonstiges \_\_\_\_\_

**22. Fallen Ihnen Verbesserungsvorschläge ein, die in der Apotheke berücksichtigt werden sollten, um Ihre Wünsche noch besser erfüllen zu können?**

---



---



---



---

**Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben und bei unserer Umfrage mitgemacht haben!**

Uhrzeit bei Beendigung der Umfrage: \_\_\_\_\_

Datum:	_____
<b>Gewicht:</b>	_____ kg
<b>Körperlänge:</b>	_____ m
<b>BMI:</b>	_____ kg/m <sup>2</sup>

---



Als **Dankeschön** für Ihre Teilnahme bei unserer Umfrage erhalten Sie einen **Gutschein**<sup>1</sup> in Höhe von **3€** bei Ihrem nächsten Einkauf in unserer Apotheke!

<sup>1</sup> Der Gutschein gilt für alle Nichtarzneimittel aus der Apotheke.

Abbildung A.2: Handzettel mit Gutschein als Dankeschön für die Teilnahme an der Umfrage.

Anhang B

Produktnachfrage

Tabelle B.1: **Gesamtnachfrage von Produkten zum Abnehmen im Zeitraum der empirischen Untersuchung.**

Zwischen dem 29.10.2012 und dem 10.09.2013 wurden insgesamt 686 Produkte nachgefragt. Die Berechnungen geben die Abverkäufe aus der Apotheke in Verl wieder und nicht die, aus den Partnerapotheken. Die meisten Umfragen (100 von 126 Stück) wurden in dieser Apotheke durchgeführt. (Eigene Darstellung)

<b>Produkt</b>	<b>Nachfrage</b>
<b>Mahlzeitenersatzprodukte</b>	
Almased	327
Ebbes	7
Formoline Eiweiß Diät	1
Vitasan	160
Yokebe classic	38
Yokebe Vanille	4
Cefamagar	2
	<b>539</b>
<b>OTC-Produkte</b>	
Alli	3
Formoline L 112	56
Formoline Mannan	1
Formoline Dranbleiben	6
Orlistat ratio 60 mg	1
XLS Medical Appetitmanager	2
XLS Medical Kohlenhydr.Blocker	10
Yokebe Stoffwechselaktiv	14
	<b>93</b>
<b>rezeptpflichtige Arzneimittel</b>	
Orlistat ratio 120mg	1
Tenuate retard	1
Xenical	4
Alvalin	16
	<b>22</b>
<b>homöopathische Arzneimittel</b>	
Redumax	8
Schüßler Diät groß	2
Schüßler Diät klein	22
	<b>32</b>
	<b>686</b>