

# JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

CUNTZ U

*Psychotherapie und Gewichtsregulation*

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (1) (Ausgabe für  
Österreich), 7-13*

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (1) (Ausgabe für Schweiz)  
6-12*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

*Mit Nachrichten der*



**INTERDISZIPLINÄRES ORGAN FÜR PRÄVENTION UND  
THERAPIE VON KRANKHEITEN DURCH ERNÄHRUNG**

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Psychotherapie und Gewichtsregulation

U. Cuntz

Das menschliche Körpergewicht ist weit weniger als wir bisher angenommen haben durch den Willen steuerbar. Hunger und Sättigung werden nicht nur kurzfristig durch Größe und Beschaffenheit der unmittelbar vorangegangenen Mahlzeiten bestimmt, sondern sie regeln langfristig das Körpergewicht und insbesondere die Menge der im Körper vorhandenen Fettmasse. Damit werden auch die Möglichkeiten der Psychotherapie zur Behandlung des Übergewichts eingegrenzt. Psychotherapie kann da eingesetzt werden, wo psychosoziale Einflüsse die natürliche Regulation der Nahrungsaufnahme und der Gewichtsregulation gestört haben und damit zu einer krankhaften Vermehrung der Fettmasse geführt haben. Es gibt eine ganze Reihe von Hinweisen, daß solche Störeinflüsse bei adipösen Menschen weit häufiger die Nahrungsaufnahme beeinflussen, als das im Normalgewichtsbereich der Fall ist. Im folgenden Beitrag werden die Mechanismen der Gewichtsregulation und die möglichen Störeinflüsse skizziert.

**Schlüsselwörter:** Adipositas, Psychotherapie, Gewichtsregulation

**Psychotherapy and Weight Regulation.** *Intentional influence on body weight changes is limited. In the past ten years it became more and more evident, that body weight depends on a homeostatic process. Weight changes cause counterregulating processes aimed at restoring the initial weight. By now there is an abundant amount of literature, which increasingly revealed parts of the weight regulating mechanism. New technologies like functional brain mapping contributed to the new concept of a "weight regulating network" within the hypothalamus. Leptin and ghrelin are circulating factors that inform the hypothalamic network on peripheral energy needs. Psychological theories of adjustment of hunger and satiety comply with the neuroendocrinologic evidence and complete our understanding of body weight control. The disinhibition/restriction hypothesis of Herman and Polivy describes disturbed eating behaviour which is relevant for bulimia nervosa and bulimic forms of anorexia nervosa but especially for weight reduction by caloric restriction in obesity. Consequentially, long-term weight loss in obese patients cannot be achieved by short-term changes of energy balance but only by long-term changes of life style. Hunger, if present, not only before meal time will threaten the maintenance of weight reduction. Thus restriction of caloric intake is limited by the subjective energy needs rather than by total energy expenditure. J Ernährungsmed 2004; 6 (1): 7–13.*

**Key words:** obesity, psychotherapy, weight regulation

Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen ist ein Behandlungsziel, das auf lange Sicht nur mit ganz erheblichen therapeutischen und individuellen Anstrengungen erreicht wird. Gründe für die schlechten Langzeitergebnisse sind metabolische und psychophysiologische Regulationsmechanismen, die in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärt wurden. Verhaltenstherapeutische Techniken werden deshalb in breitem Maß eingesetzt, um stabile Verhaltensänderungen zu etablieren. Grundprinzip dieser Techniken ist die Selbstkontrolle über die relevanten Verhaltensbereiche der Nahrungsaufnahme und der körperlichen Aktivität.

Adipositastherapie basiert im allgemeinen auf ganz einfachen biophysikalischen Gesetzen, die Laien und Experten gleichermaßen einleuchtend und überzeugend erscheinen: Übergewicht ist die Folge eines langfristigen Überschreitens der Nahrungszufuhr über den Nahrungsbedarf, der sich aus dem Grund- und dem Arbeitsumsatz ergibt. Mithin gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, Übergewicht zu korrigieren: die Nahrungsaufnahme drosseln oder den Energieverbrauch anheben. Dementsprechend wird in den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft einleitend formuliert: „Ein wesentlicher Bestandteil der Adipositastherapie ist die Reduktion der Energieaufnahme“ [1–3].

Die Modalitäten der Diäten werden dabei inzwischen in unterschiedlich strenge Varianten der Kalorienreduktion – von kalorienreduzierter Mischkost bis zu den extrem hypokalorischen Diäten – unterteilt. Langfristig gesehen ähneln allerdings die Gewichtskurven, die in kontrollierten Studien unabhängig von der gewählten Diätform beobachtet werden, auffallend jenen, die im Tierexperiment nach Drosselung der Fütterung beobachtet werden. Nach einer initialen Phase schneller Gewichtsabnahme wird der Gewichtsverlust auch unter Beibehaltung der Kalorienreduktion immer geringer. Nach Aufhebung der Kalorienreduktion stellt sich nach unterschiedlich langer Zeit wieder das ursprüngliche Gewicht ein.

Über die Gründe für dieses veränderungsresistente Verhalten des Körpergewichts wird inzwischen mehr und mehr bekannt: Die Nahrungsaufnahme dient in erster Linie den Notwendigkeiten des Stoffwechsels und wird dementsprechend über Hunger und Sättigung reguliert. Willentliche Beeinflussung ist dabei nicht vorgesehen. Für den, der sich nicht mit den Gesetzen der physiologischen Regulation der Nahrungsaufnahme auseinandersetzt, wird der Kampf gegen das Übergewicht zu einem Kampf gegen die Biologie, den weder Betroffene noch Experten gewinnen können.

Die Reduktion des Körpergewichts löst ein in der Bedürfnishierarchie hochrangiges Handlungsmotiv nach Nahrungssuche aus, das in der Entwicklung der Menschheit eine zentrale Triebfeder sozialer und kultureller Entwicklung darstellt. Erst seit den vergangenen zwei Jahrhunderten ist für breite Bevölkerungsschichten der westlichen Kulturen das Nahrungsangebot ausreichend bzw. im Überfluß vorhanden. Der menschliche Organismus ist damit mit einem *Ad-libitum*-Angebot zunehmend fetthaltiger Speisen konfrontiert, für das er phylogenetisch nicht gerüstet ist. Lebenserhaltende Mechanismen, die den Energieverbrauch drosseln und gesparte Energie in der Form von Fett in den Fettzellen zurücklegen, werden nun zu einer Bedrohung für die Gesundheit des Menschen [4–6]. Die Mechanismen der Gewichtsregulation versagen, wenn es darum geht, den Menschen vor einer krankhaften Zunahme der Fettzellmasse zu schützen.

So gesehen ist die Tatsache des epidemisch zunehmenden Übergewichts eine direkte Folge der zunehmend reichhaltigen und fettreichen Ernährung. Wenn die zentrale Aufgabe der Erhaltung des Körpergewichts und der Einsparung von Nahrungsenergie nicht mehr im Vordergrund steht, zeigt sich das langfristig angelegte System der Regulation der Nahrungsaufnahme zunehmend überfordert. Das Eßverhalten wird damit auch durch psychische Einflüsse stöbar, wie die zunehmenden Prävalenzen von Bulimie und „Binge eating“ zeigen.

Aus der Klinik Roseneck, Prien, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Dipl.-Psych. Ulrich Cuntz, Klinik Roseneck, Am Roseneck 6, D-83209 Prien; E-Mail: ucuntz@schoen-kliniken.de

## Die Regulation des Körpergewichts

Auch heute noch sind Zwillingsstudien die entscheidende Forschungsmethode, um den Grad der genotypischen Determinierung des Phänotyps zu bestimmen. Als übereinstimmendes Ergebnis verschiedener Zwillingsstudien ergibt sich ein ausgesprochen hoher Heretabilitätsindex für das Körpergewicht, der von 0,6 bis über 0,8 eingeschätzt wird [7, 8]. Durchgängig ist die genetische Determinierung bei Männern höher als bei Frauen, was die Tatsache reflektiert, daß Frauen gegenwärtig weit mehr aktiv in die Gewichtsregulation eingreifen [9]. Allerdings zeigt der Grad des Übergewichts bei den eineiigen Zwillingen keine sehr hohe Übereinstimmung, so daß die jeweilige Ausprägung des Übergewichts wesentlich mehr von Umweltfaktoren abhängig sein dürfte als die Tatsache, daß ein Mensch übergewichtig wird [10].

Diese überaus hohe genetische Determinierung des Körpergewichts ergibt sich wohl gemerkt dann, wenn man konstante und ausreichende Ernährungsbedingungen zugrunde legt. Die Erfahrungen der Kriegs- und Nachkriegsjahre in Europa belegen dagegen ebenso deutlich, daß die damaligen Ernährungsbedingungen Adipositas und deren Folgeerkrankungen zu einer Seltenheit werden ließen.

Eine später im Verlauf der Entwicklung zusätzliche Vorprogrammierung des Erwachsenengewichts durch Umweltfaktoren nahm Nisbett [11] im Anschluß an die Vorstellungen seines Lehrers Schachter [12] mit seiner Set point-Theorie an. Nisbett postulierte, daß die Anzahl der Fettzellen, die im menschlichen Körper vorhanden sind, über das Sollgewicht entscheiden. Die Anzahl der Fettzellen sei allerdings nicht nur genetisch präformiert, sondern werde durch die Ernährung in den ersten Lebensjahren bestimmt. Eine wesentliche Änderung der Fettzellenzahl im Erwachsenenalter hielt Nisbett für ausgeschlossen, so daß mit der Anzahl der Fettzellen der „set point“ vorgegeben sei.

Die Grundannahmen der Set point-Theorie konnten nicht bestätigt werden. Die Anzahl der Fettzellen nimmt bei Überernährung vielmehr auch noch im Erwachsenenalter zu. Allerdings nimmt die Fettzellanzahl nur bis zu einer Fettmasse von etwa 30 kg zu, extreme Adipositas weist immer eine erhöhte Anzahl von Fettzellen auf und ist damit „hyperplastisch“ [13]. Eine Korrelation des Körpergewichts in den ersten Lebensjahren mit dem Erwachsenengewicht läßt sich nicht nachweisen. Übergewicht in den ersten drei Lebensjahren ist nicht mit einem erhöhten Risiko für Adipositas im Erwachsenenalter verbunden [14].

Gleichwohl hat sich der Begriff des „set points“ als wesentlicher Beitrag zum Verständnis von gestörtem Eßverhalten im wissenschaftlichen und klinischen Sprachgebrauch erhalten. Die klinischen Beobachtungen bei Eßgestörten lassen sich am besten dann erklären, wenn man annimmt, daß es ein individuell vorgegebenes Sollgewicht gibt, das teils genetisch, teils aber auch – auf noch zu klärenden Wegen – über Umwelteinflüsse vorgegeben ist. Um dabei nicht die letztlich falsifizierten Grundannahmen der Set point-Theorie zugrunde zu legen, wird häufig auch von einem „regulierten Gewicht“ gesprochen.

## Die Psychologie der Adipositas

Der bedeutendste psychologische Beitrag zur Erklärung von gestörtem Eßverhalten ist die Restriktions/Disinhibitions-Hypothese, die ursprünglich von den kanadischen Forschern Herman und Polivy [15, 16] anhand experimenteller Untersuchungen formuliert wurde. Die theoretischen Grundannahmen gehen davon aus, daß für das individuelle Körpergewicht ein reguliertes Sollgewicht prä-

determiniert ist. In ihrem Grenzmodell [17] der Regulation der Nahrungsaufnahme beschreiben sie das Wechselspiel von Hunger und Sättigung. Hunger hält die Nahrungsaufnahme über den minimalen Anforderungen. Wird Hunger empfunden, ist der Antrieb zu essen maximal und die Tendenz, eine begonnene Mahlzeit zu beenden, minimal. Umgekehrt hält Sättigung die Nahrungsaufnahme unter einem Maximum, der Antrieb zu essen kommt vollständig zum Erliegen. Zwischen Hunger und Sättigung befindet sich eine Zone der Indifferenz, in der die Nahrungsaufnahme weniger stark durch die physiologischen Bedürfnisse determiniert wird.

Restriktives Essen ist so definiert, daß der restriktive Esser eine rein kognitive Grenze festlegt, die seine Mahlzeiten limitiert. Er beendet seine Mahlzeit auch dann, wenn noch ein erheblicher Antrieb zu essen besteht. Der Bereich der Indifferenz zwischen Hunger und Sättigung beim restriktiven Esser wird dabei immer größer. Zum einen adaptiert er durch die ständige Nahrungsdeprivation an das Hungergefühl, das damit immer weniger verhaltensrelevant wird. Zum anderen wird während der Phasen der Disinhibition sehr viel gegessen, so daß auch das Gefühl der Sättigung weniger deutlich empfunden wird. Letztlich wird hiermit die Spanne zwischen dem noch bestehenden Antrieb zu essen und dem Beenden der Mahlzeit ohne Bezug zu den Bedürfnissen immer größer. Disinhibition führt also zu zunehmend ausufernder Nahrungsaufnahme.

Auch wenn das Modell nicht in der Lage ist, das Phänomen der immer häufiger werdenden Adipositas ausreichend zu erklären, trägt es in hohem Maße zu unserem Verständnis von gestörtem Eßverhalten bei. Restriktives Eßverhalten ist ebenso bei normalgewichtigen wie auch bei untergewichtigen Menschen zu finden, mithin auch die Phänomene der Disinhibition, wobei diese Menschen Gewichtszunahme durch Gegenregulation (Erbrechen, Laxantien, exzessiver Sport etc.) vermeiden.

Mit der Annahme des Überwiegens der indifferenten Motivationslage gegenüber den eindeutigen Verhaltensdispositionen bei Hunger und Sättigung erklärt das Modell auch, warum nahrungsfremde Einflüsse bei Übergewichtigen das Eßverhalten so stark beeinflussen. Diese Beobachtung wurde bereits von Schachter mit der Internalitäts-/Externalitätshypothese reflektiert, die eine der ersten psychologischen Theorien zur Genese der Adipositas darstellt [12]. Übergewichtige orientieren sich demnach weit mehr als normalgewichtige Esser an äußeren, nicht ernährungsrelevanten Stimuli bei der Nahrungsaufnahme. Sie essen dann, wenn ihnen etwas zu Essen angeboten wird, wenn sie davon ausgehen, die Zeit für das Essen sei gekommen, oder weil irgendein Dritter auch gerade ißt. Da Übergewichtige Hunger und Sättigung nur ungenügend wahrnehmen, verlassen sie sich zunehmend auf solche äußeren Reize.

Ein Erklärungsmodell für Übergewicht aus vorwissenschaftlicher Sicht ist der „Kummerspeck“. Damit ist das vermehrte Essen unter psychischer Belastung gemeint. Allerdings gibt die Mehrzahl der Menschen an, unter psychischer Belastung weniger zu essen. Nur ein kleiner Teil – etwa 10 % – berichtet, daß er unter Streßbedingungen mehr ißt. In Experimenten neigen Übergewichtige deutlich mehr als Normalgewichtige dazu, unter emotionaler Belastung zu essen [18, 19]. Übergewichtige lernen offenbar emotionale Krisen durch Essen zu „bewältigen“. Hierzu mag beitragen, daß Nahrungsaufnahme, insbesondere von schnell verfügbaren Kohlenhydraten, zu einem Anstieg der zerebralen Serotoninspiegel und damit zu einer Verbesserung der Stimmung führt [20]. Kurzfristige positive emotio-

nale Effekte der Nahrungsaufnahme führen bei den Übergewichtigen im Sinne einer operanten Konditionierung zu einer stabil erlernten Reaktion auf psychische Belastungen, die mit der Annahme einer verbreiterten Zone der Indifferenz konsistent ist.

## Körpergewicht und Homöostase

Gewichtsregulation wird heute als homöostatischer Prozeß verstanden. Zu dieser Sichtweise trug die Set point-Theorie erheblich bei. Aus physiologischer Sicht zeigt sich, daß der Organismus keineswegs homogen zusammengesetzt ist, sondern aus verschiedenen Gewebearten, die aus unterschiedlichen Bestandteilen bestehen. Körpergewichtsregulation im physiologischen Sinn meint die Konstanzhaltung der gespeicherten Körperenergie, die im wesentlichen den Massen des vorhandenen Fettgewebes entspricht. Um einen vollständigen Regelkreis darzustellen, muß die Existenz der einzelnen Elemente eines solchen Regelkreises belegt werden. Zunächst wird in einem solchen Modell ein Sensor benötigt, der das regulierende Zentrum über die im Körper vorhandene und bereitgestellte Energie informiert. Es muß die Existenz eines regulierenden Zentrums belegt werden, und schließlich benötigt das System ein Effektorsystem, das Energieaufnahme und Energieverbrauch reguliert (Abb. 1).

Die Konstanzhaltung der Körperenergie kann als eine der vordringlichsten Aufgaben des Organismus angesehen werden, die eine unmittelbare Bedeutung für die Lebenserhaltung hat. Insofern ist *a priori* ein phylogenetisch altes, hoch abgesichertes System zu erwarten. Die letzten Jahre haben eine Flut neuer Erkenntnisse erbracht, die die einzelnen Elemente des Regelkreises immer besser zu verstehen helfen. Dennoch ist anzunehmen, daß selbst die Masse des angesammelten Wissens über Gewichtsregulation noch nicht das gesamte System darstellt.

### Sensoren

Hunger kann definiert werden als ein Gefühl, das ein Individuum dazu antreibt, Nahrung aufzunehmen. Dieses Gefühl wird nach einer variablen Zeitperiode nach Aufnahme von Nahrungsmitteln, die bei der vorangegangenen Mahlzeit aufgenommen wurden, ausgelöst. Obwohl der genaue Mechanismus weiterhin nicht genau verstanden wird, konnte verschiedentlich gezeigt werden, daß ein Abfall der Plasmaglukosekonzentration das Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme auslöst [21, 22].

Nach Aufnahme einer ausreichenden Menge an Nahrung wird das Hungergefühl supprimiert, mit der eintretenden Sättigung wird die Nahrungsaufnahme beendet. Der Prozeß der Sättigung determiniert die jeweilige Mahlzeitengröße. Der Sättigung folgt eine unterschiedlich lange anhaltende Phase der Sätttheit, in der kein erneuter Hunger auftritt. Erst nach Beendigung der Sätttheitsphase tritt wieder Hunger auf. Die Mechanismen, die zur Sättigung führen, sind unterschiedlich, sie bestimmen die Dauer der Sätttheit und das Ausbleiben erneuten Hungers. Insofern sind Mahlzeitengröße und Frequenz der Mahlzeiten durch unterschiedliche Faktoren reguliert. Hunger und Sättigung werden unter anderem durch die Nahrungsbestandteile, deren Größe und kalorische Dichte sowie deren Beschaffenheit bezüglich Aussehen, Geruch und Geschmack bestimmt. Darüber hinaus konnte jedoch aufgezeigt werden, daß Individuen, die bewußt überernährt wurden und damit an Gewicht zunahmten, ihre Nahrungsaufnahme so lange reduzieren, bis das ursprüngliche Gewicht wiederhergestellt ist, so daß auch Einflußgrößen zu erwarten sind, die unabhängig von der Mahlzeit sind.

Die Nahrungsbestandteile üben einen unterschiedlich starken Einfluß auf die Begrenzung der Mahlzeitengröße aus. Proteine verzögern dabei am stärksten die erneute Nahrungsaufnahme. Kohlenhydrate sind sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Gabe in der Lage, die Dauer der Sätttheit zu verlängern und die Größe der folgenden Mahlzeit zu verringern [23, 24]. Die intravenöse Gabe von Lipiden beeinflußt die Nahrungsaufnahme in keiner Weise, wogegen die intraduodenale Gabe die nachfolgende Nahrungsaufnahme reduziert [25]. Dies weist darauf hin, daß die gastrointestinalen Prozesse während der Verdauung für die sättigenden Effekte der Lipide verantwortlich sind.

Bei den im Rahmen der Verdauung freigesetzten zirkulierenden Faktoren scheint das Cholezystokinin (CCK) eine herausragende Rolle zu besitzen. CCK ist verantwortlich für das Gefühl der Sättigung und der ersten Phase der Sätttheit. Dabei wird CCK über die Aufnahme von Eiweiß und Fetten stimuliert, die CCK-Wirkung wird über CCK-A-Rezeptoren in der Pylorusregion, also am Magenausgang, und mittels des Nervus vagus zu den Kernen des Tractus solitarius übermittelt [26]. Von hier aus bestehen Beziehungen zu den hypothalamischen Zentren der Gewichtsregulation.

Die CCK-Sekretion ist bei bulimischen Anorexien, bei Bulimia nervosa und schließlich auch bei Binge eatern erniedrigt [27–30], was sehr gut zu der bei diesen Patientengruppen beobachteten Eßanfällen paßt. Die Mahlzeitengröße begrenzt die Wirkung des CCK-Befehls. Es ist anzunehmen, daß die verringerte CCK-Sekretion kein antezedenter Faktor ist, der das Auftreten dieser Eßstörung begünstigt. Vielmehr scheint die verringerte CCK-Sekretion eine Folge der Habituation an übergroße Mahlzeiten zu sein und entspricht insofern den Vorhersagen des Restriktionsinhibitionsmodells.

Bis vor kurzem waren die während des Essens sowie infolge der Verdauung in das Blut übertretenden Stoffe die wesentlichen peripheren Determinanten der Sättigung. Aus dieser Perspektive erschien Hunger als direkte Folge des zunehmenden Abbaus und Verschwindens der sättigenden Faktoren aus dem Blut. Erst im Jahr 1999 wurde von Kojima und Kollegen [31] ein in spezialisierten Zellen, die sich insbesondere im Fundus des Magens befinden, produziertes Polypeptid entdeckt: Ghrelin kann aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke überwinden und bindet direkt an Rezeptoren im Hypothalamus. Es führt zu einer Sekretion der hungerauslösenden Peptide Neuropeptid Y (NPY) und agouti related peptide (AGRP). Es konnte gezeigt werden, daß ein Anstieg der Ghrelinsekretion den Mahlzeiten vorausgeht und offenbar für die Auslösung des Hungergefühls verantwortlich ist. Die intravenöse Gabe von Ghrelin löst sehr stark Hunger

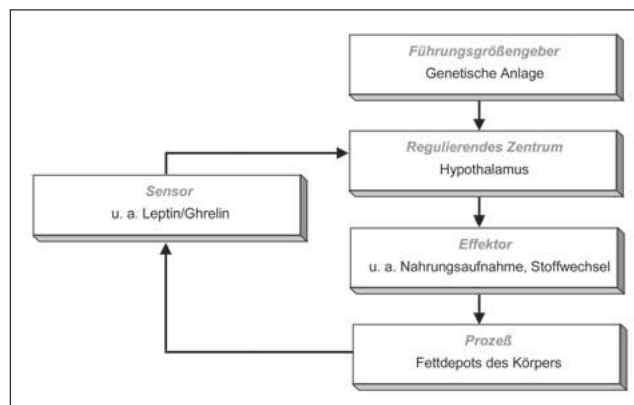


Abbildung 1: Gewichtsregulation als homöostatischer Prozeß

und Gewichtszunahme aus [32]. Mit Ghrelin wurde somit zum ersten Mal ein zirkulierendes Peptid gefunden, das für die Auslösung von Hunger verantwortlich ist. Die Tatsache, daß nach einer Gastroplastik eine Reduktion der Ghrelinsekretion beobachtet wird, könnte sehr gut erklären, warum nach dieser Operationsmethode viele Patienten ein Ausbleiben des Hungergefühls berichten [33]. Die Tatsache, daß Ghrelin eine direkte und starke Sekretion des Wachstumshormons bedingt, belegt die gleichzeitige und unmittelbare Beeinflussung anaboler Stoffwechselprozesse.

### **Gewichtsregulation und Nahrungszusammensetzung**

Die Aufrechterhaltung eines konstanten Körpergewichts und einer konstanten Körperzusammensetzung erfordert, daß sowohl ein Energiegleichgewicht besteht als auch ein Gleichgewicht der verschiedenen Nahrungskomponenten beibehalten wird. Nährstoffbalance ist erforderlich, da die einzelnen Nahrungsbestandteile (Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße) entweder direkt oxidiert und zur Energiegewinnung genutzt werden oder in ihren eigenen Kompartimenten abgespeichert werden. Der Umbau eines Nahrungsbestandteils in einen anderen zum Zwecke der Speicherung ist kein quantitativ bedeutender metabolischer Pfad. Obwohl angenommen wird, daß die hepatische *De-novo*-Lipogenese, d. h. die Synthese von Fettsäuren aus Kohlenhydraten oder Proteinen, ein Mechanismus der Fettspeicherung beim Menschen ist, zeigen neuere Erkenntnisse, daß nur wenige Prozent von Glukosekohlenstoffatomen in Fettsäuren umgewandelt werden und die Leber als Blutfette verlassen. Die Gesamtmenge der *De-novo*-Lipogenese in der Leber erreicht bei kohlenhydratreicher Ernährung maximal 12 g/Tag. Die Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett ist ein energieaufwendiger Prozeß, bei dem etwa 25 % der Energiemenge benötigt werden. Folglich wäre auch die *De-novo*-Lipogenese aus Kohlenhydraten ein vergleichsweise ungünstiger Weg der Vermehrung der Fettvorräte des Organismus [21].

Während kohlenhydratreiche Mahlzeiten zu einer vermehrten Verbrennung von Kohlenhydraten führen, besteht die Reaktion auf fettreiche Mahlzeiten vorwiegend in der Speicherung, ohne daß gleichzeitig die Lipolyse gefördert wird. Als Fazit kann festgestellt werden, daß der Gewichtszuwachs bei der Adipositas ganz wesentlich der Akkumulation von Nahrungsfetten im Fettgewebe entspricht und nur in sehr geringem Maße dem Überangebot von Eiweiß und Proteinen entstammt. Die ungünstige Rolle der Nahrungsfette wird dabei noch durch deren wenig sättigende Wirkung verstärkt.

### **Sensor aus dem Fettgewebe: das Leptin**

Die bisher diskutierten peripheren Regulatoren der Nahrungsaufnahme sind lediglich dazu geeignet, Mahlzeiten an die aktuellen Bedürfnisse anzupassen, sie haben aber nicht die Aufgabe, das Körpergewicht konstant zu halten. Diese Aufgabe wurde schon lange einem hypostasierten „Ponderostaten“ [34, 35] zugemessen, wobei der Begriff des „Lipostaten“ die Aufgabe noch klarer umreißt [36]. Energie wird im Organismus wesentlich in Form von Fettgewebe abgespeichert und hat die Aufgabe, den Energiehaushalt zu regulieren und die Körperfettmassen konstant zu halten. Dies setzt voraus, daß die energieregulierende Instanz über die Körperfettvorräte informiert wird.

Erst 1994 wurde mit dem Leptin ein Polypeptid entdeckt, das für die Konstanthaltung der Körperfettmassen von herausragender Bedeutung ist. Leptin ist das Produkt des Ob-Gens [37], das in seiner aberranten Form zu Übergewicht und Diabetes bei den gemitragenden Mäusen führt.

Das Ob-Gen ist vorwiegend im weißen Fettgewebe, in geringerem Maße auch im braunen Fettgewebe exprimiert. Leptin wird quantitativ entsprechend der Menge der in den einzelnen Fettzellen gespeicherten Fettmengen produziert. Die Wirkung des Leptins besteht in der Drosselung der Nahrungsaufnahme und einer Zunahme des Energieverbrauchs. Leptinrezeptoren werden am ausgeprägtesten im gesamten Hypothalamus, aber auch im Nucleus arcuatus gefunden. Eine der bedeutendsten seiner hypothalamischen Wirkungen scheint die Unterdrückung der Sekretion von NPY und AGRP zu sein, die beide als die wesentlichen appetitauflösenden Peptide angesehen werden [38–40].

Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß Leptin ein ganz wesentlicher Bestandteil des lange gesuchten Feedback-Mechanismus zwischen Fettgewebe und Hypothalamus ist.

### **Die regulierenden Instanzen**

In der jüngeren Vergangenheit hat kein anderes zentralnervöses Peptid in der Kontrolle von Appetit und Körpergewicht mehr Aufmerksamkeit auf sich gezogen als das Neuropeptid Y (NPY). Es kann aufgrund der umfangreichen Forschung bezüglich dieses Peptids aus der Familie der pankreatischen Polypeptide kein Zweifel daran bestehen, daß es eine wesentliche Rolle als gemeinsame Endstrecke der hungerauslösenden Mechanismen spielt [41, 42]. Gleichwohl findet sich bei Mäusen, die genetisch bedingt kein Neuropeptid Y bilden können, keine entscheidende Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung [43]. Ein jüngst entdecktes Polypeptid des AGRP hat offensichtlich eine ebenso stark appetitauflösende Wirkung [44, 45]. AGRP und NPY sind redundante, sich gegenseitig absichernde Komponenten eines parallelen Regelkreises zwischen dem Nucleus arcuatus und dem paraventriculären Nucleus, der für die Auslösung der Nahrungsaufnahme verantwortlich ist. Ebenso wie NPY wird die AGRP-Expression durch Leptin unterdrückt und durch Ghrelin stimuliert [46]. Darüber hinaus nimmt ein komplexes System von orexigenen und anorexigenen Neurotransmittern auf diese gemeinsame Endstrecke der Regulation der Nahrungsaufnahme Einfluß.

### **Der regulierende Mechanismus: das gewichtsregulierende Netzwerk**

Entsprechend der vermeintlich klaren Dichotomie von Hunger und Sättigung wurde lange angenommen, daß nur wenige antagonistisch arbeitende Kerngebiete im basalen Hypothalamus die Aufgabe der Energiehomöostase erfüllen. Die Erkenntnis, daß der ventromediale Nucleus, der paraventriculäre Nucleus und der laterale Hypothalamus zentrale nervöse Zentren der Förderung der Nahrungsaufnahme sind, entstammt im wesentlichen Experimenten, bei denen diskrete Läsionen oder Entfernungen von Kerngebieten durchgeführt wurden. Der ventromediale Hypothalamus wurde als zentrales Sättigungszentrum, der laterale Hypothalamus als Hungerzentrum angesehen. Da durch die experimentell gesetzten Läsionen sowohl Kerngebiete als auch durch die Kerngebiete leitende Nervenbahnen verletzt wurden, war die Lokalisation dieser Zentren aufgrund dieser Forschungsmethode letztlich nicht zuverlässig.

Die jüngste intensive Forschung hat zunächst zahlreiche orexigene und anorexigene Neurotransmitter identifizieren können. Durch die neu entwickelten Methoden der Mikroinjektion und des funktionalen c-fos-Mappings konnten die neuronalen Lokalisationen bezüglich ihrer Produktion und Wirkung *in vivo* beschrieben werden.

Damit hat sich die neuroanatomische Landkarte massiv verändert, so daß heute der Begriff eines Hunger- und Sättigungszentrums nicht mehr aktuell ist. Vielmehr wird nun von einem hypothalamischen appetitregulierenden Netzwerk gesprochen.

Der *Nucleus arcuatus* enthält eine hohe Dichte an Neuronen, die u. a. die orexigenen Peptide NPY und AGRP freisetzen. Diesen Neuronen dürfte damit die stärkste hungerauslösende Potenz zukommen. Der *Nucleus arcuatus* ist in Anbetracht der an dieser Stelle des Gehirns fehlenden Blut-Hirn-Schranke strategisch sehr günstig gelegen, um mit den peripheren zirkulierenden Faktoren zu kommunizieren [47, 48].

Die Hypothese, daß der *ventromediale Hypothalamus* als Sättigungszentrum wirkt, wird von der Tatsache abgeleitet, daß Läsionen an dieser Stelle rasch zu Hyperphagie und Gewichtszunahme führen [49]. Die Durchtrennung von Nervenbahnen, die den lateralen Hypothalamus (das Hungerzentrum) mit dem ventromedialen Hypothalamus verbinden, produziert eine Hyperphagie, die mit der bei direkter Läsion dieses Kerngebiets auftretenden Hyperphagie vergleichbar ist. Bisher gibt es keine Erkenntnis darüber, daß überhaupt orexigene oder anorexigene Signale im ventromedialen Hypothalamus produziert werden, so daß dieses Kerngebiet offenbar vorwiegend über die neuronale Steuerung Hunger und Sättigung beeinflusst.

Der *laterale Hypothalamus* ist ein zusammenhängendes neuronales Band, basal und lateral des ventromedialen Hypothalamus. Läsionen im lateralen Hypothalamus erzeugen eine zeitlich begrenzte Aphagie und Adipsie, also eine weitgehende Unterdrückung des Antriebs zu essen und zu trinken, sowie einen deutlichen Gewichtsverlust. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde der laterale Hypothalamus als Hungerzentrum angesehen [50].

Läsionen des *dorsomedialen Nucleus* verstärken zu einem deutlich geringeren Grad die Nahrungsaufnahme als Läsionen des ventromedialen Hypothalamus. Eine zentrale Rolle des dorsomedialen Nucleus wurde angenommen, da anhand des c-fos-Mappings eine Aktivierung von Neuronen durch Leptin nachgewiesen werden konnte. Gleichwohl bleibt die NPY-Produktion im dorsomedialen Nucleus ganz im Gegensatz zu der im *Nucleus arcuatus* auch während Fastenperioden konstant. Im *paraventriculären Nucleus* führt die Injektion von praktisch allen orexigenen Signalen zu einer deutlichen Stimulation der Nahrungsaufnahme, was das Vorhandensein von Rezeptoren in diesem Gebiet belegt. Darüber hinaus kann durch anorexigene Stimuli, wie CRH und Leptin, die durch Fasten induzierte Zunahme der Nahrungsaufnahme gemindert werden. Die bisherigen Befunde deuten darauf hin, daß der paraventriculäre Nucleus eine bedeutende Lokalisation in der Freisetzung von orexigenen Signalen ist und daß hier eine Interaktion von Neurotransmittern und Neuromodulatoren stattfindet, die insgesamt die NPY-Freisetzung vermindert.

Dem *Nucleus suprachiasmaticus* wird eine entscheidende Rolle bei der zirkadianen Regulation der Nahrungsaufnahme zugesprochen. Unzweifelhaft ist die nächtliche Zunahme der Nahrungsaufnahme bei Ratten an Signalen des *Suprachiasmaticus* an den *Nucleus arcuatus* gebunden. Läsionen des *Nucleus suprachiasmaticus* lösen ununterbrochenes Fressen aus.

#### **Effektoren: metabolische Anpassung**

Es kann keinen Zweifel daran geben, daß die direkte Beeinflussung der Nahrungsaufnahme über Hunger und Sättigung für die Regulation des Körpergewichts und den Energiehaushalt die entscheidende Rolle spielt. Gleich-

wohl kann Nahrungsaufnahme für den Organismus in Anbetracht der in der Entwicklungsgeschichte der Menschheit eher alltäglichen Situation des Nahrungsmangels nicht die einzige Lösung für die Bedrohung der Energievorräte sein. In einer wegweisenden Studie indizierten Leibel et al. [51] bei Versuchspersonen eine willentliche Gewichtszunahme um 10 % des ursprünglichen Gewichts und anschließend eine Gewichtsabnahme um ebenfalls 10 % des ursprünglichen Gewichts. Der Gesamtenergieumsatz und der Grundumsatz wurden bestimmt. Es zeigte sich, daß sowohl Grundumsatz als auch der Gesamtenergieumsatz bei Gewichtszunahme deutlich zunahm und umgekehrt bei Gewichtsabnahme signifikant abnahmen. D. h., der Organismus versucht offensichtlich, durch die Regulation des Energieverbrauchs das ursprüngliche Gewicht wiederherzustellen.

Die überproportionale Zunahme des Gesamtenergieumsatzes über den Grundumsatz hinaus spricht dafür, daß sich die Versuchspersonen bei Gewichtszunahme deutlich mehr bewegten und andererseits der Arbeitsumsatz umgekehrt bei Gewichtsabnahme wegen verringerter körperlicher Aktivität deutlich abfiel. Damit ist auch die körperliche Aktivität – neben der Nahrungsaufnahme ein weiterer Bereich menschlichen Verhaltens, der scheinbar im wesentlichen willentlich gesteuert erscheint – in den Regelkreis einbezogen. Für die Behandlung Übergewichtiger ist dabei von besonderer Bedeutung, daß sich an der Leibel-Studie auch adipöse Personen beteiligten. Auch deren deutlich erhöhtes Gewicht wurde mit der gleichen Gegenreaktion des Metabolismus gegen Veränderung verteidigt. Aus dieser physiologischen Perspektive heraus entsprach demgemäß auch das deutliche Übergewicht einem vorgegebenen Set point.

#### **Grundumsatz und Adipositas**

Die Annahme, daß Übergewichtige einen erniedrigten Grundumsatz und damit einen erniedrigten Gesamtenergiebedarf aufweisen, resultiert aus der Beobachtung, daß gewichtsstabile übergewichtige Menschen häufig eine nur geringe Nahrungsaufnahme berichten. Es scheint allerdings plausibel, daß übergewichtige Menschen eher dazu tendieren, ihre wahre Nahrungsaufnahme zu unterschätzen. Die Untersuchungen des Grundumsatzes bei Normalpersonen und Übergewichtigen zeigen, daß der Energiebedarf bei Übergewichtigen in der Regel über dem Befund von normalgewichtigen Personen liegt [52]. Da der Grundumsatz wesentlich von der vorhandenen Muskelmasse abhängt, entspricht der höhere Grundumsatz Übergewichtiger genau dem, was aufgrund der höheren Muskelmasse zu erwarten ist. Übergewicht ist nicht die Folge eines generell herabgesetzten Energiebedarfs. Allerdings ist ein relativ erniedrigter Grundumsatz ein Prädiktor für künftige Gewichtszunahme.

Fettgewebe existiert in zwei verschiedenen Phänotypen, den weißen und den braunen Adipozyten. Während das weiße Fettgewebe in erster Linie ein Energiedepot ist, ist das braune Fettgewebe durch ein ausgedehntes Zytoplasma charakterisiert, das zahlreiche Lipidtropfen enthält. Diese Zellen haben eine charakteristische Ausstattung mit Mitochondrien, die es ihnen erlaubt, die oxydative Phosphorylierung der ATP-Synthese zu entkoppeln. Die Lipolyse dieser Zellen liefert Wärme und keine Energie und führt damit zu einem hohen Fettverbrauch und einem erhöhten Grundumsatz. Die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung im braunen Fettgewebe wird über sympathische Stimulation über  $\beta_3$ -adrenerge Rezeptoren ausgelöst. Es wird angenommen, daß interindividuelle Unterschiede in der Energieverwertung auch beim

Menschen auf diesen Mechanismus der adaptiven Thermogenese zurückzuführen sind [21, 53, 54].

### **Willentliche Gewichtsregulation oder Adipositas als Schicksal?**

Wenn wir davon ausgehen, daß Körpergewicht durch den Hypothalamus unabhängig vom Willen reguliert wird, ist dann Adipositas das Körpergewicht, das sich notwendig einstellt, wenn ein auf Nahrungsmangel ausgerichteter Organismus mit Nahrungsmittelüberfluß konfrontiert wird? Oder ist Adipositas das Symptom einer Störung dieses Regelkreises? Liegt bei Adipositas also das Gewicht in der Höhe des vorgegebenen Sollwertes, oder weicht es krankhaft nach oben ab?

Für beide Sichtweisen gibt es Argumente. Bei den Pima-Indianern, einem Stamm, der traditionell auf extrem kargem Boden in Nordmexiko und Arizona lebt, gibt es bei Beibehaltung der ursprünglichen Lebensbedingungen mit einer im wesentlichen pflanzlichen Ernährung kaum Übergewicht. Der Stamm weist aber eine extrem hohe Prävalenz an Übergewicht und Diabetes mellitus auf, wenn er in Arizona die fettreichen Ernährungsgewohnheiten der US-Amerikaner übernimmt [55]. In der oben zitierten Studie von Leibel zeigte es sich, daß auch ein krankhaftes Übergewicht gegen Veränderung verteidigt wird. Ist Übergewicht also der Ausdruck eines intakten und gesunden Regelmechanismus im Angesicht krankmachender Umweltbedingungen?

Es gibt auch Hinweise, daß das Regelsystem selbst gestört ist:

- Erste Aufgabe des Regelsystems ist die Konstanzhaltung des Körpergewichts und die Verteidigung gegen Veränderung. Bei Übergewichtigen deuten allerdings größere Gewichtsschwankungen auf eine Störung der Regulation hin [56].
- Quantitativ entscheidend für die Gewichtsregulation ist die Steuerung der Nahrungsaufnahme über Hunger und Sättigung. Klinisch besteht der Eindruck, daß bei Übergewichtigen Hunger und Sättigung nur schlecht wahrgenommen werden. Die oben erwähnten Experimente zum „emotional eating“ und zur Externalitätshypothese zeigen, daß deren Eßverhalten deutlich mehr von nahrungsfremden Einflüssen bestimmt wird, als das von Normalgewichtigen. In Vergleichsuntersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie konnte erkannt werden, welche Gehirnareale unter Hunger- und Sättigungsbedingungen aktiv sind. Hier zeigt sich ein bei Übergewichtigen qualitativ anderes Muster der Gehirnaktivierung, mithin eine qualitativ andere Reaktion auf Nahrungsdeprivation und Nahrungszufuhr [57].
- Nach dem heutigen Stand der Erkenntnis sind Leptin und Ghrelin die bedeutendsten zirkulierenden Peptide, die die Nahrungsaufnahme regulieren. Leptin ist bei Übergewichtigen in sehr hohem Maße vorhanden und sollte damit die Nahrungsaufnahme bremsen und die körperliche Aktivität anregen, was offensichtlich unterbleibt [40]. Ghrelin, als hungerauslösendes Peptid des Magens, ist dagegen deutlich supprimiert [58]. Demnach würden sich Übergewichtige entgegen den Regulationsmechanismen überernähren, wenn wir nicht einen Rezeptor- oder Postrezeptordefekt annehmen.

Gehen wir von einem weitgehend determinierten und regulierten Körpergewicht aus, so sind langfristig wirksame Behandlungen der Adipositas immer mit einem unphysiologischen Zustand verbunden und mit Hilfe von Psychotherapie kaum möglich. Der Einsatz von Psycho-

therapie bei Adipositas läßt sich begründen, wenn wir ein gestörtes Regelsystem annehmen. Das Überwiegen eines indifferenten Antriebs zu essen, läßt die Störeinflüsse zu, die wir therapeutisch angehen. Wichtigstes Phänomen auf der Ebene des Eßverhaltens ist die Disinhibition. Insofern ist es auch folgerichtig, daß eine Minderung der Disinhibition ein wesentlicher Prädiktor für langfristige Gewichtsabnahme ist [59]. Psychische Einflüsse, die nahrungsfremd das Eßverhalten beeinflussen, müssen identifiziert und ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann Psychotherapie dazu genutzt werden, stabile Alltagsgewohnheiten, die zu einer langfristigen Gewichtsabnahme beitragen, zu fördern.

### **Literatur:**

1. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Therapie der Adipositas – Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft. <http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/index.html>
2. Vaskonen T, Mervaala E, Sumuavuori V, Seppanen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. *Br J Nutr* 2002; 87: 239–45.
3. Lawson OJ, Williamson DA, Champagne CM, et al. The association of body weight, dietary intake, and energy expenditure with dietary restraint and disinhibition. *Obes Res* 1995; 3: 153–61.
4. Neel JV. The “thrifty genotype” in 1998. *Nutr Rev* 1999; 57: S2–S9.
5. Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as “syndromes of impaired genetic homeostasis”: the “thrifty genotype” hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med* 1998; 42: 44–74.
6. Joffe B, Zimmet P. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale? *Endocrine* 1998; 9: 139–41.
7. Hebebrand J, Renschmidt H. Das Körpergewicht unter genetischen Aspekten. *Medizinische Klinik* 1995; 90: 403–10.
8. Schwald SM. Genetics of human obesity: lessons from mouse models and candidate genes. *J Intern Med* 1999; 245: 653–66.
9. Elmslie JL, Mann JJ, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 62: 486–91.
10. Meyer J, Stunkard AJ. *Genetics and human obesity*. 2<sup>nd</sup> ed. Raven Press, New York, 1993; 137–50.
11. Nisbett RE. Hunger, obesity and the ventromedial hypothalamus. *Psychol Rev* 1972; 26: 433–53.
12. Schachter S. *Obesity and Eating*. Science 1968; 161: 751–6.
13. Sjöström L. *Impacts of body weight, body composition, and adipose tissue distribution on morbidity and mortality*. 2<sup>nd</sup> ed. Raven Press, New York, 1993; 13–42.
14. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869–73.
15. Herman CP, Mack D. Restrained and unrestrained eating. *J Pers Soc Psychol* 1975; 43: 647–60.
16. Polivy J. The false hope syndrome: unrealistic expectations of self-change. *Int J Obes Relat Metab* 2002; 25 (Suppl 1): S80–S84.
17. Herman CP, Polivy J. A boundary model for the regulation of eating disorders. Raven Press, New York, 1984; 141–56.
18. Heatherton TF, Herman CP, Polivy J. Effects of physical threat and ego threat on eating behavior. *J Pers Soc Psychol* 1991; 60: 138–43.
19. Baucom DH, Aiken PA. Effect of depressed mood on eating among obese and non-obese dieting persons. *J Pers Soc Psychol* 1981; 41: 477–85.
20. Brewerton TD. Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 561–90.
21. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 1999; 79: 451–80.
22. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 1998; 280: 1383–7.
23. Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res* 2002; 9 (Suppl 4): S263–S270.
24. Blundell JE, Cooling J. Routes to obesity: phenotypes, food choices and activity. *Br J Nutr* 2002; 83 (Suppl 1): S33–S38.
25. Welch I, Saunders K, Read NW. Effect of ileal and intravenous transfusion of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. *Gastroenterology* 1985; 89: 1293–7.
26. Smith GP, Jerome C, Norgren R. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. *Am J Physiol* 2002; 249: R638–R641.



27. Fujimoto S, Inui A, Kiyota N, et al. Increased cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a fat-rich meal in patients with restrictive but not bulimic anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1068–70.
28. Arnold CB. Cholecystokinin octapeptide and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1098.
29. Pirke KM, Kellner MB, Friess E, Krieg JC, Fichter MM. Satiety and cholecystokinin. *Int J Eat Disord* 1994; 15: 63–9.
30. Geraciotti TD Jr, Liddle RA, Altemus M, Demitrack MA, Gold PW. Regulation of appetite and cholecystokinin secretion in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 958–61.
31. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–60.
32. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2002; 50: 1714–9.
33. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–30.
34. Hervey GR. Regulation of energy balance. *Nature* 1969; 223: 629–31.
35. Cabanac M. Regulation and the Ponderostat. *Int J Obes Metab Dis* 2002; 25 (Suppl 5): S7–S12.
36. Mayer J. Regulation of energy intake and body weight: glucostatic theory and lipostatic hypothesis. *Ann New York Acad Sci* 1955; 63: 15–27.
37. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
38. Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Rev Med* 2002; 52: 339–51.
39. Scarpace PJ, Tumer N. Peripheral and hypothalamic leptin resistance with age-related obesity. *Physiol Behav* 2002; 74: 721–7.
40. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–70.
41. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999; 33: 329–38.
42. Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci* 1999; 22: 62–7.
43. Marsh DJ, Miura GI, Yagaloff KA, Schwartz MW, Barsh GS, Palmiter RD. Effects of neuropeptide Y deficiency on hypothalamic agouti-related protein expression and responsiveness to melanocortin analogues. *Brain Res* 1999; 848: 66–77.
44. Zemel MB. Agouti/melanocortin interactions with leptin pathways in obesity. *Nutr Rev* 1998; 56: 271–4.
45. Halmi KA. Leptin: the designer hormone of the 90s [news; comment]. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 477–8.
46. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AGRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Metab Dis* 2002; 25: S56–S62.
47. Tang-Christensen M, Holst JJ, Hartmann B, Vrang N. The arcuate nucleus is pivotal in mediating the anorectic effects of centrally administered leptin. *Neuroreport* 1999; 10: 1183–7.
48. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, et al. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. *Neurosci Lett* 1997; 224: 149–52.
49. Brobeck JR. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiological Review* 1946; 26: 541–59.
50. Shiraishi T, Oomura Y, Sasaki K, Wayner MJ. Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. *Physiol Behav* 2002; 71: 251–61.
51. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621–8.
52. Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jequier E. Twenty-four hour energy expenditure in obese, moderately obese and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 566–76.
53. Martinez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc* 2002; 59: 337–45.
54. Crowley V, Vidal-Puig AJ. Mitochondrial uncoupling proteins (UCPs) and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 11: 70–5.
55. Ravussin E, Gautier JF. Metabolic predictors of weight gain. *Int J Obes Metab Dis* 1999; 23 (Suppl 1): 37–41.
56. Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, Schnohr P. Prevalence and correlates of large weight gains and losses. *Int J Obes Metab Dis* 1990; 14: 319–26.
57. Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, et al. Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann New York Acad Sci* 2002; 967: 389–97.
58. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2002; 50: 707–9.
59. Cuntz U, Leibbrand R, Ehrig C, Shaw R, Fichter MM. Predictors of post-treatment weight reduction after in-patient behavioral therapy. *Int J Obes Metab Disord* 2001; 25 (Suppl 1): S99–S101.