

Aus dem Institut der MEDIACC GmbH

DISSERTATION

**Persistierende Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas durch ein innovatives nicht-invasives Medizinprodukt und Beeinflussung des individuellen adipositas-assoziierten Risikos.**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aleksandra Nowak  
aus Szczecin (Polen)

Datum der Promotion: 06.03.2020

## **Meiner Mutter und meinem Vater**

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>13</b>
1.1	Definition und Epidemiologie.....	13
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren für Adipositas.....	17
1.3	Gesundheitliche und sozioökonomische Konsequenzen.....	18
1.4	Prävention und Therapieoptionen zur Gewichtsreduktion .....	19
1.5	Abhängigkeit der Gewichtsreduktion vom Initialgewicht .....	23
1.6	Wiedergewichtszunahme - der sogenannte Jo-Jo-Effekt.....	23
1.7	Essvorgang als Ansatzpunkt für die Gewichtsreduktion.....	25
1.8	Intraorale Medizinprodukte zur Gewichtsreduktion.....	25
1.9	Zahnschiene zum Erlernen des langsamen Essens .....	29
1.10	Ziel der Arbeit.....	30
1.11	Definition der Endpunkte.....	31
1.9.1.	Primärer Endpunkt.....	31
1.9.2.	Sekundärer Endpunkt.....	31
<b>2</b>	<b><i>Probanden und Methodik</i></b> .....	<b>31</b>
2.1	Probandenkollektiv .....	31
2.2	Methodik .....	32
2.2.1	Studiendesign .....	32
2.2.2	Randomisierung .....	33
2.2.3	Untersuchungsmethoden .....	33
2.2.4	Studienablauf.....	35
2.2.5	Fragebögen und Dokumente.....	37
2.2.6	Validierung der Körperfett-Waage .....	38
2.3	Statistik.....	39
2.4	Umgang mit fehlenden Variablen.....	40
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>41</b>
3.1	Probandenkollektiv und Studienverlauf .....	41
3.2	Randomisierung .....	43
3.3	Demographische und klinische Probandendaten .....	43
3.3.1	Bisherige Diätversuche und Begleiterkrankungen.....	46
3.4	Sozioökonomischer Status .....	47
3.5	Beleg der Wirksamkeit anhand der Gewichtsverläufe zwischen den Gruppen .....	48
3.6	Intraindividueller Gewichtsverlauf vor dem Schienentragen im Vergleich zu der Zeit mit der Schiene .....	50

3.7	Unmittelbare Gewichtsreduktion nach 3 Monaten der Schienennutzung .....	53
3.8	Veränderung der prozentualen Körperzusammensetzung .....	56
3.8.1	Bauch- und Hüftumfangsänderung nach 3 Monaten der Schienentragedauer .....	58
3.9	Gewichtsreduktion in Abhängigkeit von dem Studienzentrum .....	59
3.10	Persistierende Gewichtsreduktion nach 12 Monaten .....	60
3.11	Persistierende Gewichtsreduktion .....	63
3.12	Unerwünschte Ereignisse .....	66
3.13	Individuelle Beurteilung der Schienennutzung.....	69
3.14	Zusammenhang ausgewählter Variablen auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion .....	72
3.15	Untersuchung der Unabhängigkeit von Einflussvariablen auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion.....	75
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>77</b>
4.1	Methodik .....	77
4.1.1	Fragebögen .....	79
4.2	Mögliche Fehlerquellen und Einschränkungen .....	81
4.3	Ergebnisse .....	83
4.3.1	Patientenkollektiv und sozioökonomischer Status.....	83
4.3.2	Daten zur Gewichtsreduktion .....	84
4.3.3	Gewichtsreduktion in Abhängigkeit von dem Studienzentrum .....	87
4.3.4	Änderung des Bauch- und Hüftumfanges unmittelbar nach 3 Monaten des Schienentragens.....	88
4.3.5	Unerwünschte Ereignisse.....	88
4.4	Vorteile der Schiene .....	89
4.5	Perspektiven und Verbesserungsvorschläge .....	91
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>93</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>95</b>
<b>7</b>	<b><i>Eidesstattliche Versicherung</i></b> .....	<b>105</b>
<b>8</b>	<b><i>Lebenslauf</i></b> .....	<b>106</b>
<b>9</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>107</b>

## Abkürzungen:

AHA:	American Heart Association
BMI:	Body Mass Index
BIA:	Bioimpedanzanalyse
CDC:	Center for Disease Control and Prevention
DEXA:	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DGE:	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM:	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DRKS:	Deutsches Register Klinischer Studien
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
HLP:	Hyperlipoproteinämie
ICD10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IVNAA:	In-Vivo-Neutronen-Aktivierungsanalyse
KiGGS:	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LPTA:	Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas
NIH:	National Institute of Health
RYGB:	Roux-en-Y gastric bypass
WHO:	World Health Organisation
T10:	Einschlusstermin
T1C:	Erhalt der Schiene
FU1:	Follow-Up-Termin nach 1 Monat des Schientragens
FU3:	Follow-Up-Termin nach 3 Monaten des Schientragens und Abgabe der Schiene

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prozentuale Körperfettverteilung bei Frauen und Männer in Abhängigkeit vom Alter (The American Journal of Clinical Nutrition [30] .....	16
Tabelle 2: Prozentuale Fett- und Muskelverteilung in % bei Frauen und Männer (AG Wissenschaft, www.biadata.org) .....	16
Tabelle 3: Hüft- und Taillenumfang bei Adipositas, Version 2.0 (April 2014) Deutsche Diabetes Gesellschaft.....	16
Tabelle 4: Visitenplan für die prospektive Studie .....	36
Tabelle 5: Zusammenfassung des Patientenkollektivs .....	41
Tabelle 6: Demographische u klinische Daten der rekrutierten Probanden aus Wiesbaden und Berlin. Mittelwert $\pm$ SD; (Minimum – Maximum) bzw. Median [25. und 75. Perzentile].....	43
Tabelle 7: Demographische, klinische und laborchemische Probandendaten (n=19) .....	44
Tabelle 8: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Probanden, (n=19) .....	47
Tabelle 9: Prozentuale Gewichtsabnahme der Gruppe A während der Schienentragedauer versus prozentuale Gewichtszunahme der Gruppe B im gleichen Zeitraum nach Studieneinschluss (vor dem Erhalt der Schiene).....	49
Tabelle 10: Relative Gewichtsdifferenz in Abhängigkeit von der Gruppe während der Beobachtungszeit vor dem Schienenerhalt bzw. nach einem Monat der Schienennutzung (normiert auf relative Gewichtsdifferenz pro Monat) .....	51
Tabelle 11: Intraindividuelle Gewichtsdifferenz aller Probanden vor dem Erhalt der Schiene bezogen auf einen Monat im Vergleich zum ersten Monat der Schienentragedauer (n=20).....	52
Tabelle 12: Gewichts- und BMI-Änderung während der 3-monatigen Tragedauer der Schiene, n=19, Median, [25. und 75. Perzentil], Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Min – Max).....	53
Tabelle 13: Werte der Bioimpedanzanalyse der Probanden während der 3-monatigen Schienentragedauer, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (in %) (Min – Max) .....	57
Tabelle 14: Verlauf des Bauch- und Hüftumfanges über 3 Monate Tragedauer, Median, [25. und 75. Perzentil].....	58

Tabelle 15: Absolute Gewichtsreduktion aller Probanden zwischen Erhalt der Schiene und Schienenabgabe in Abhängigkeit vom Studienzentrum.....	59
Tabelle 16: Signifikante Parameter zum primären Endpunkt der Probanden, die die Studie abgeschlossen haben, (n=17) Median, [25. und 75. Perzentil],.....	61
Tabelle 17: Veränderung der Gewichts- und BMI-Werte zwischen Schienenabgabe nach 3-monatiger Tragedauer und FU nach 12 Monaten, Median, [25. und 75. Perzentil], n=17 .....	63
Tabelle 18: Werte der Bioimpedanzanalyse der Probanden vom Zeitpunkt des Schienenerhalts bis zum FU-Termin nach 12 Monaten, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (in %) (Min – Max).....	65
Tabelle 19: Unerwünschte Ereignisse während der Schientragedauer (n=20), Mehrfachnennung.....	67
Tabelle 20: Korrelation der einzelnen Variablen mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 3 Monaten .....	72
Tabelle 21: Korrelation der einzelnen Variablen mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten .....	74
Tabelle 22: Korrelation der Variablen Eingangs-BMI und Schulabschluss mit der prozentualen Gewichtsreduktion nach 12 Monaten.....	76

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kieferverdrahtung (jaw wiring) .....	27
Abbildung 2: Gaumenapparat (Dental Diet System, DDS) .....	27
Abbildung 3: Australien oral volume restriction device .....	28
Abbildung 4: Zungenpflaster, tongue patch .....	28
Abbildung 5: Das SmartByte™-System, <sup>1</sup> .....	28
Abbildung 6: Zahnschiene von Peter von Seck, A: Vorderaufnahme B: Darstellung der verkleinerten Kaufläche mithilfe eines Steges, [117] .....	30
Abbildung 7: Vergleich der Gewichtswerten mit 2 unterschiedlichen Waagen .....	39
Abbildung 8: Flussdiagramm der Studie .....	42
Abbildung 9: Anzahl (a) der bisherigen Abnehmversuchen und (b) des Jo-Jo-Phänomens der Probanden beim Einschluss; n=19.....	46

Abbildung 10: (a) Erwerbstatus, (b) Familienstand, (c) Versicherungsstatus der Probanden beim Einschluss in die Studie, n=19 .....	48
Abbildung 11: Prozentuale Gewichts­differenz der Gruppe A (n=12) von Studienbeginn bis Kontrolltermin nach 3 Monaten im Vergleich zu der prozentualen Gewichts­differenz der Wartekontrollgruppe (Gruppe B, n=7), vom Einschluss in die Studie bis zum Erhalt der Schiene.....	50
Abbildung 12: Prozentuale Gewichts­differenz der Probanden der Gruppe A (n=13) bzw. Gruppe B (n=7) während der Beobachtungszeit vor dem Schienenerhalt bzw. während des ersten Monats der Schienennutzung, (normiert auf relative Gewichts­differenz pro Monat).....	51
Abbildung 13: Individuelle relative Gewichts­differenz aller Probanden in dem Zeitraum vor dem Schienenerhalt (4,7 Wochen (für Gruppe A) bzw. 4,5 Monaten (für Gruppe B), n=20) im Vergleich zur relativen Gewichts­differenz während des ersten Monats der Schienentragedauer (normiert auf relative Gewichts­differenz pro Monat) .....	52
Abbildung 14: Gewichts- und BMI-Änderung aller Probanden (n=19) nach 3 Monaten des Schienentragens, vor dem Zeitpunkt des Schienenerhalts bis zur Schienenabgabe.....	54
Abbildung 15: Individuelle Gewichtsverläufe aller Probanden (n=19) während der 3-monatigen Schienentragedauer.....	54
Abbildung 16: Individuelle prozentuale Gewichts­differenz aller Probanden (n=19) während der Schienentragedauer (vom Schienenerhalt bis Schienenabgabe) .....	56
Abbildung 17: Individuelle Bauchumfangveränderung vom Zeitpunkt des Schienenerhalts bis zur Schienenabgabe in Abhängigkeit vom Studienzentrum, n=19 .....	59
Abbildung 18: Absolute Gewichtsänderung aller Probanden zwischen Erhalt der Schiene und Schienenabgabe in Abhängigkeit vom Studienzentrum, n=19.....	60
Abbildung 19: Gewichtsverlauf der Probanden vom Einschluss bis zum FU-Termin nach 12 Monaten mit jeweiligen Signifikanzen, 25.,50. und 75. Perzentile .....	62
Abbildung 20: Relative Gewichts­differenz der Probanden nach 12 Monaten, n=17 .	63
Abbildung 21: Relative Gewichts­differenz der Probanden zwischen Schienenabgabe nach 3 Monaten und FU-Termin nach 12 Monaten, n=17 .....	64

Abbildung 22: Veränderung der adipositas-assoziierten Parameter (Muskel, Gesamtfett, Viszeralfett) vom Erhalt der Schiene bis zum FU-Termin nach 12 Monaten.....	66
Abbildung 23: Unangenehme Erfahrungen der Probanden angegeben bei dem FU-Termin nach 3 Monaten, n=19, 1 fehlender Wert .....	67
Abbildung 24: (a) allgemeine Beurteilung der Schiene, (b) Beurteilung des Komforts und der Handhabung der Schiene bzw. (c) Weiterempfehlungsgrad der Zahnschiene durch die Probanden bei FU nach 3 Monaten (n=20) Wert .....	69
Abbildung 25: (a) Geschätzter Preis bzw. (b) Preis, den die Probanden selbst für die Zahnschiene ausgeben würden zum Zeitpunkt des FU nach 3 Monaten (n=19).....	70
Abbildung 26: Gewöhnungszeit an die Zahnschiene, Angaben nach 3 Monaten Tragedauer (n=19).....	71
Abbildung 27: Korrelation der Schienennutzungsdauer mit der prozentualen Gewichts Differenz über 3 Monate .....	73
Abbildung 28: (a) Korrelation des Eingangs-BMI und (b) Schulabschlusses mit der prozentualen Gewichts Differenz nach 12 Monaten.....	75

## ABSTRAKT

### Persistierende Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas durch ein innovatives nicht-invasives Medizinprodukt und Beeinflussung des individuellen adipositas-assoziierten Risikos.

Hintergrund: Die Gewichtsreduktionsprogramme bei Adipositas scheitern meist an der im Anschluss eintretenden erneuten Gewichtszunahme. Das Ziel dieser Arbeit war es daher die Hypothese zu untersuchen, ob ein neues intraorales nicht-invasives Medizinprodukt bei Nutzung zu jeder Mahlzeit, über eine Kauflächenreduktion, zu einer Gewichtsreduktion bei Patienten mit krankhafter Adipositas führt und ob das reduzierte Gewicht auf Dauer aufrechterhalten werden kann.

Methoden: Hierzu wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten (Wartekontrollgruppe), einfach verblindeten, multizentrischen Pilot-Studie 35 übergewichtige Patienten mit mindestens 2 frustranen Abnehmversuchen rekrutiert (29 Frauen, 6 Männer, BMI: 32,2 [29,7 – 37,8]; Alter 47 Jahren [28 - 56]). Die Patienten trugen die Zahnschienen über einen Zeitraum von 3 Monaten zu jeder Mahlzeit und wurden in der Nachbeobachtungsphase von insgesamt 12 Monaten weiter begleitet, ohne die Schiene tragen zu dürfen. Während der Studie sollten sie keine Diät halten, essen was sie mögen und bis sie satt werden und keine Kalorien zählen.

Ergebnisse: Durch die Zahnschiene erzielten die Patienten einen signifikanten Gewichtsverlust von initial 87,6 kg [80,5 - 101,3] um 1,5 kg [-2,6 bis -0,4] ( $p = 0.008$ ) nach 1 Monat und nahmen weiter bis zum Ende der Tragedauer nach 3 Monaten um insgesamt 2,7 kg (-4,6 bis -0,8,  $p = 0,003$ ) ab. Während der Wartekontrollzeit von 4,5 Monaten vor Schienenerhalt blieb das Körpergewicht der Patienten jeweils unverändert. Im intraindividuellen Vergleich nahmen sie nachfolgend nach 3 Monaten mit Schienenbenutzung signifikant ab ( $p = 0,011$ ). Dies ist der Beweis dafür, dass es sich bei der Schienenbenutzung nicht um einen Placeboeffekt durch das Programm handelt. Anschließend hielten die Patienten ihr Gewicht über 12 Monate ( $p = 0.023$ ). Über 73% der Patienten würden die Schiene weiterempfehlen bzw. 76,5% hätten die Schiene gerne über längere Tragedauer gehabt, je unabhängig von dem Ausmaß der Gewichtsreduktion. Weder Einschlussort noch sozioökonomischer Status hatten einen

signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion. Es traten keine relevanten unerwünschten Nebenwirkungen auf. Ursächlich für die Gewichtsreduktionen ist am ehesten die Modifizierung des Essverhaltens (Verlängerung der Mahlzeitdauer, Essen bis Sattwerden, weniger Zwischenmahlzeiten,  $p < 0.0007$ ).

Fazit: Dieses ist das erste nicht-invasive Medizinprodukt, das eine Gewichtsreduktion über eine Veränderung der Essgewohnheiten bewirkt. Besonders hervorzuheben ist, dass die Patienten bis zum Sattwerden essen durften und nachfolgend ihr Gewicht über 12 Monaten hielten. Somit wirkt die Schiene sogar über die eigentliche Tragedauer hinaus. Dieses Medizinprodukt stellt daher eine Alternative für bisher bekannte Gewichtsreduktionsprogramme dar und diese wird in einer größeren Folgestudie verifiziert.

## ABSTRACT

### Persistent weight reduction for overweight and obesity through an innovative non-invasive medical device and influencing the individual risk associated with obesity.

**Background:** The weight reduction programs for obesity usually fail due to the subsequent weight regain. The aim of this paper was to proof the hypothesis whether a new intraoral non-invasive medical device leads to a weight reduction in patients with obesity when used at every meal, via a chewing surface reduction, and whether the reduced weight can be maintained in the long term.

**Methods:** In a prospective, randomized, controlled, single-blind, multicenter pilot study, 35 overweight patients with at least 2 frustrating weight loss trials were recruited (29 women, 6 men, BMI: 32.2 [29.7 - 37.8]; age 47 years [28 - 56]). The patients wore the splint for 3 months at every meal and were accompanied for a total of 12 months in the follow-up phase without being allowed to wear the splint. During the study they should not diet or count calories, eat what they like and until they are satisfied.

**Results:** The patients achieved a significant weight loss from initial 87.6 kg [80.5 - 101.3] of 1.5 kg [-2.6 to -0.4] ( $p = 0.008$ ) after 1 month and continued to lose 2.7 kg (-4.6 to -0.8,  $p = 0.003$ ) after 3 months until the end of the wearing period. During the

waiting control period of 4.5 months before getting the splint, the body weight of the patients remained unchanged. In an intraindividual comparison, they subsequently lost on weight significantly after 3 months of splint use ( $p = 0.011$ ). Subsequently, the patients maintained their weight for 12 months ( $p = 0.023$ ). More than 73% of the patients would recommend the splint and 76.5% would have liked to wear it for a longer period, regardless of the extent of the weight reduction. Neither inclusion location nor socioeconomic status had a significant influence on the extent of weight reduction. There were no relevant unwanted side effects. The most likely reason for the weight reductions is the modification of eating behaviour (extension of meal duration, eating until satiety, fewer snacks between meals,  $p < 0.0007$ ).

Conclusion: This is the first non-invasive medical device that causes weight loss by changing eating habits. The patients were allowed to eat until they sat down and subsequently kept their weight for more than 12 months. Thus the splint works even beyond the actual wearing time. This medical device represents an alternative to previously known weight reduction programs and should be verified in a larger follow-up study.

# 1 Einleitung

Übergewicht und Adipositas haben sich in den letzten Dekaden zu einer Zivilisationskrankheit entwickelt und nehmen heute weltweit die Ausmaße einer Epidemie an. Mehr als 1,9 Milliarden Menschen sind nach Angaben der World Health Organisation (WHO) übergewichtig <sup>2</sup>. Die Zunahme der Adipositas geht mit gravierenden Begleiterkrankungen einher und führt nachweislich zu einer eingeschränkten Lebenserwartung <sup>3</sup>. In Anbetracht der sog. „westlichen“ Lebensweise der Weltbevölkerung wird Anzahl und das individuelle Übergewicht wohl weiter exponentiell zunehmen.

Die heute angewandten Therapiemethoden sind zum größten Teil ineffektiv, weil keine dauerhafte Gewichtsreduktion erreicht werden kann und in meisten Fällen im Anschluss an die Diät eine erneute Gewichtszunahme auftritt. Deswegen konzentriert sich diese Arbeit auf die Untersuchung der Wirksamkeit eines neuen, nicht-invasiven Medizinproduktes, das über eine Verhaltensänderung zu dauerhafter Gewichtsreduktion führen soll. In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten, multizentrischen Studie wurden Patienten mit krankhaftem Übergewicht eingeschlossen, die eine Zahnschiene zu jeder Mahlzeit tragen sollten, ohne eine Diät zu halten oder Kalorien zählen zu müssen. Die freie Speisewahl und Essen bis zum Sattwerden stellen einen entscheidenden Unterschied dieser Studie zu bisher bekannten Programmen zur Gewichtsreduktion dar.

## 1.1 Definition und Epidemiologie

Übergewicht ist eine chronische Krankheit und damit weltweite Problematik. Nach Einschätzungen der WHO gab es im Jahr 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden Menschen mit Übergewicht <sup>2</sup>. Darunter waren über 600 Mio. adipös <sup>4</sup>. Das National Institute of Health und die WHO notieren einen jährlichen prozentualen Anstieg des Phänomens des Übergewichts und der Adipositas von 0.3 bis 0.9 in den letzten 30 Jahren <sup>5</sup>. Im Vergleich zum Jahr 1975 ist der prozentuale Anteil der übergewichtigen Personen um 17,5 % angestiegen <sup>6</sup>. In einigen Ländern Europas hat sich die Zahl der übergewichtigen Menschen seit 1980 verdreifacht <sup>7</sup>. Jährlich sterben über 1 Mio. Menschen in Europa aufgrund von Krankheiten, die mit einem erhöhten BMI

einhergehen<sup>8</sup>. Die wachsende Tendenz lässt keinen Zweifel zu, dass sich der Trend in den nächsten Jahren ändern wird.

Laut WHO spricht man von Übergewicht und Adipositas bei abnormaler oder exzessiver Fettakkumulation, die die Gesundheit negativ beeinflussen kann<sup>9</sup>. Zum Feststellen des Übergewichts und der Adipositas wird der Body Mass Index (BMI) herangezogen, der sich aus Körpergröße und Gewicht errechnet und in  $\text{kg}/\text{m}^2$  angegeben wird<sup>10</sup>.

Bei Betrachtung der BMI-Werten wird zwischen Männern und Frauen unterschieden. Wegen der größeren Muskelmasse liegt der normale BMI bei männlichem Geschlecht etwas höher als der der Frauen.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung setzt die Grenzen des Normalgewichts für Frauen bei 19 - 24  $\text{kg}/\text{m}^2$  und Männer bei 20 - 25  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Übergewicht liegt vor, wenn der BMI zwischen 25,0 und 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  beträgt, ab einem BMI-Wert von 30,0  $\text{kg}/\text{m}^2$  spricht man von Adipositas. Diese unterteilt man in 3 Stufen:

- Grad I BMI von 30,0 – 34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$
- Grad II BMI von 35,0 – 39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$
- Grad III bei BMI von über 40  $\text{kg}/\text{m}^2$  (auch als Adipositas per magna oder morbide Adipositas genannt).

Der BMI-Wert gilt jedoch nur als grober Parameter für die reine Feststellung des Übergewichts und der Adipositas. Zusätzlich sollten die Körperzusammensetzung und vor allem die abdominale Fettleibigkeit in Betracht gezogen werden, da sie mit erhöhtem Risiko für Herzinsuffizienz und Sterblichkeit einhergehen<sup>11, 12</sup>.

#### Messmethoden für die Körperzusammensetzung

Die Bioimpedanzanalyse ist eine Methode zur Abschätzung der Körperzusammensetzung (z.B. prozentualer Gesamtkörper- und Viszeralfettanteil, Muskelanteil)<sup>13</sup>. Hierfür wird sich die Tatsache zunutze gemacht, dass der elektrische Widerstand mit dem Volumen und Flüssigkeitsgehalt des Körpers eng zusammenhängt<sup>14</sup>.

Die Körperzusammensetzung kann weiterhin mithilfe verschiedener anderer Methoden untersucht werden. Es gibt Ein- (Gewicht), Zwei- (Fett, Magermasse) und Drei-Kompartiment (Fett, Extrazellulärmasse, Körperzellulärmasse) -Modelle, je nach benutzter Methode bzw. des Gerätes. Für das 1-Kompartiment-Modell wird eine Waage benutzt, die dem Untersucher den wichtigsten, aber nur einzelnen Parameter – das Gewicht – liefert. Für die 2-Kompartiment-Messung wird ein Densitometer benutzt (v.a. für Forschungszwecke) <sup>15</sup>, der die Zusammensetzung des Körpers in die fettfreie- und Fettmasse unterteilt <sup>16</sup>. Darüber hinaus werden Anthropometrie (mithilfe von einem Caliper werden die Hautfaltendicken gemessen) <sup>17</sup>, die Infrarot-Interaktanz und die nicht-phasensensitive *BIA-Messung* angewandt. Um die drei Kompartimente zu messen, wird der Gesamtwiderstand bzw. die Impedanz, Wasserwiderstand (Resistance/R) und Zellwiderstand (Reactance/Xc) genutzt. Weiterhin können auch die dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) <sup>18</sup>, Dilutionsmethoden, Isotopenverdünnung oder In-vivo-Neutron-Activation (IVNAA) <sup>19</sup> für die Messung der Körperzusammensetzung benutzt werden <sup>20, 21, 22</sup>.

Studien zeigen, dass eine langsame Gewichtsreduktion mit einer Änderung der Körperzusammensetzung einhergehen <sup>23, 24</sup>. Im Gegensatz dazu resultiert eine schnelle Gewichtsabnahme in keiner signifikanten Verbesserung der prozentualen Fettmasse <sup>25</sup>. Einige Studien sprechen sogar gegen die Nutzung der bioelektrischen Impedanzanalyse für die Messung der Körperzusammensetzung bei kurzen Programmen zur Gewichtsreduktion mit sehr niedrig-kalorischen Diäten <sup>26</sup>. Insgesamt ist beim Einsatz der elektrischen Bioimpedanzanalyse bei adipösen Patienten nicht mit aussagekräftigen Ergebnissen zu rechnen <sup>27</sup>. Die European Society of Parenteral and Enteral Nutrition hat im Jahr 2004 die Empfehlung herausgegeben, dass ab einem BMI-Wert von 34kg/m<sup>2</sup> eine BIA-Messung keine validen Werte mehr liefert. Dies hängt mit der Umfangszunahme des Rumpfes und dessen Beeinflussung der Gesamtkörper-Impedanz zusammen <sup>28</sup>. Das hat zu Folge, dass die Magermasse zu niedrig und der Fettanteil bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten zu hoch berechnet wird <sup>27, 29</sup>.

Anhand der Tabellen 1 und 2 erkennt man, dass durch die unterschiedlichen Referenzwerte (methodenunabhängig) für die prozentuale Fettmasse, die Beurteilung und der Vergleich zwischen den Studien schwierig ist.

Tabelle 1: Prozentuale Körperfettverteilung bei Frauen und Männer in Abhängigkeit vom Alter (The American Journal of Clinical Nutrition <sup>30</sup>)

Alter (Jahre)	Frauen				Männer			
	niedrig	normal	hoch	sehr hoch	niedrig	normal	hoch	sehr hoch
20–39	< 21 %	21–33 %	33–39 %	≥ 39 %	< 8 %	8–20 %	20–25 %	≥ 25 %
40–59	< 23 %	23–34 %	34–40 %	≥ 40 %	< 11 %	11–22 %	22–28 %	≥ 28 %
60–79	< 24 %	24–36 %	36–42 %	≥ 42 %	< 13 %	13–25 %	25–30 %	≥ 30 %

Tabelle 2: Prozentuale Fett- und Muskelverteilung in % bei Frauen und Männer (AG Wissenschaft, www.biadata.org)



Tabelle 3: Hüft- und Taillenumfang bei Adipositas, Version 2.0 (April 2014) Deutsche Diabetes Gesellschaft

Taillenumfang	Erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen	Deutlich erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen
<b>Männer</b>	> 94 cm	> 102 cm
<b>Frauen</b>	> 80 cm	> 88 cm

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft spricht von einem deutlich erhöhten Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen ab einem Taillenumfang von > 88 cm bei Frauen und > 102 cm bei Männern <sup>31</sup>.

Der Taillenumfang wird neben Triglyzeriden, HDL - Werten, Blutdruck und Plasmaglukose zur Erfassung des metabolischen Syndroms herangezogen <sup>32</sup>. Es

hängt eng mit dem Übergewicht zusammen <sup>33</sup> und stellt einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse dar.

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren für Adipositas

Die Entstehung des Übergewichts und der Adipositas hat einen multifaktoriellen Ursprung. Nach dem heutigen Wissensstand spielen die physiologische Homöostase, Umwelteinflüsse und der mangelnden Bewegung eine Rolle <sup>34</sup>. Weiterhin wird das Gewicht des Individuums zusätzlich durch die genetische Prädisposition und die frühkindliche Phase mit elterlicher Erziehung mitbestimmt <sup>35, 36, 37</sup>. Die Anzahl und Größe der Fettzellen erreichen ca. bis zum 20. Lebensjahr ihr endgültiges Ausmaß. Im Erwachsenenleben haben sie den größten Einfluss auf die Neigung zum Übergewicht und Entwicklung von Adipositas <sup>38</sup>.

Die physiologischen Prozesse, die den Basismechanismus der Verdauung und Sättigung koordinieren, stellen nur einen Teil des komplizierten Vorganges bei der Entwicklung des Übergewichts dar. Die Neurophysiologie und das Belohnungssystem scheinen ebenso eine wichtige Rolle zu spielen <sup>39</sup>. Der süße Geschmack einiger Lebensmittel und das Gefühl der Sättigung lösen eine positive Reaktion im Organismus aus, was Lust auf weiteres Essen und Naschen provoziert <sup>40</sup>. Das Gefühl der Belohnung und die damit verbundenen positiven Emotionen sind heutzutage bei dem Übermaß an Lebensmittelangebot viel stärker ausgeprägt und unterdrücken die physiologischen Signale <sup>41</sup>. Das Empfinden des Hungers oder der Sättigung wird nicht mehr so interpretiert und ausgeführt, wie es ursprünglich der Fall war <sup>35</sup>. Gegessen wird oft in Abwesenheit vom Hunger, oft aus hedonistischen Gründen <sup>41</sup>, weil in der heutigen Gesellschaft ein Überkonsum akzeptiert wird und weit verbreitet ist <sup>42</sup>.

Um ein normales Gewicht aufrechtzuerhalten, ist eine Balance zwischen Energieverbrauch und Energiezufuhr unentbehrlich. Der Basalmetabolismus wird von der Energie aus der Nahrung gewährleistet. Jedes Übermaß an Energie wird in Form von Fettgewebe gespeichert <sup>43</sup>. Somit ist die gestörte Alimentation zusammen mit dem Bewegungsmangel für die Entwicklung von Übergewicht mitverantwortlich <sup>44</sup>. Die falsche Ernährung z.B. in Form von Fast-Food gemeinsam mit dem Konsum von zuckerhaltigen Erfrischungsgetränken spielen eine entscheidende Rolle für den Gewichtsanstieg <sup>45, 46, 47, 48</sup>. Zusätzlich spielen sozioökonomische Faktoren eine Rolle,

da z.B. Fast-Food billig, schmackhaft und überall einfach zugänglich ist <sup>49, 50</sup>. Im Gegensatz dazu sind die Preise von gesunden Produkten wie Fisch und Meeresfrüchten höher und die Vorbereitungszeit deutlich länger. Weiterhin sind Migrationshintergrund, niedriger sozioökonomischer Status <sup>51</sup> und Übergewicht der Mütter sind mit Übergewicht assoziiert <sup>52, 53</sup>. Außerdem kann eine Reihe von Erkrankungen und Medikamenten sowie u.a. Schwangerschaft, hohe Stressbelastung und Nikotinverzicht zum Übergewicht führen <sup>54, 55</sup>.

### 1.3 Gesundheitliche und sozioökonomische Konsequenzen

Die Folgen von Adipositas sind gravierend und mit erheblichen gesundheitlichen Konsequenzen verbunden <sup>56</sup>. Hierzu gehören unter anderem Diabetes mellitus <sup>57</sup>, kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>58</sup>, physische Einschränkung, Krebserkrankungen <sup>59, 60</sup>, psychische Belastung und eingeschränkte Lebenserwartung <sup>3</sup>. Abhängig vom Alter und der Herkunft des adipösen Patienten ist die Lebenserwartung um 6 bis 20 Jahren verkürzt im Verhältnis zum Durchschnittsalter eines normalgewichtigen Menschen <sup>61</sup>. Jedes zusätzliche Kilogramm erhöht das Risiko einer Typ 2 Diabetes mellitus um 4,5 - 9 % und das der kardiovaskulären Ereignissen um 3,1 % <sup>62</sup>.

Übergewicht ist eine der Ursachen für die arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz <sup>63, 64</sup>. Eine dauerhafte Gewichtsreduktion geht mit Verbesserung von Vorhofflimmern einher und verlängert die Phasen von Sinusrhythmus <sup>65</sup>.

Andere Konsequenzen des Übergewichts und der Adipositas sind muskuloskeletale Erkrankungen. Der Bewegungsapparat wird übermäßig beansprucht, was im Laufe der Jahre zu Arthrose führt <sup>66</sup> mit einem Zusammenhang zwischen BMI und dem Risiko für die Gonarthrose <sup>67, 68</sup>. Bei den älteren übergewichtigen Patienten bewirkt eine Gewichtsreduktion von  $8,7 \pm 0,8$  % eine signifikante Linderung der Beschwerden und Erhöhung der physischen Funktionalität <sup>69</sup>. Menschen mit Adipositas sind generell weniger mobil <sup>70</sup>, was den Muskelabbau begünstigt und häufiger zu Frakturen führt <sup>71</sup>. Vor allem ältere übergewichtige Menschen neigen zum häufigeren Stürzen und zeigen weniger Aktivität im täglichen Lebens, was mit schlechterer Lebensqualität einhergeht <sup>72, 73</sup>.

Mit Adipositas hängen außerdem die psychische Belastung, Depression <sup>74</sup> und nicht selten die soziale Stigmatisierung <sup>75, 76</sup> zusammen.

#### 1.4 Prävention und Therapieoptionen zur Gewichtsreduktion

Die beste Möglichkeit Adipositas zu vermeiden, ist die Prävention. Die Deutsche Adipositas Gesellschaft<sup>55</sup>, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften als auch internationale Organisationen<sup>77</sup> sind sich hinsichtlich der Anweisungen zu einem gesunden Lebensstil einig. Dazu zählen bedarfsgerechte Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität sowie zyklische Gewichtskontrollen. Der Konsum von Alkohol<sup>78</sup>, zuckerhaltigen Getränken<sup>46</sup> und Fastfood<sup>48</sup> sollte stark reduziert werden. Die zweite Komponente, nämlich der Sport (mit dem Fokus auf ausdauerorientierte Bewegungsformen), soll laut WHO optimal 5 Mal pro Woche für jeweils 30 min getrieben werden<sup>77</sup>.

Zur Therapie der Adipositas empfiehlt die Deutschen Adipositas Gesellschaft eine Gewichtsreduktion von > 5 % des Ausgangsgewichts bei Personen mit dem BMI zwischen 25 und 35 kg/m<sup>2</sup> und > 10 % des Ausgangsgewichts bei einem BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> innerhalb von 6 bis 12 Monaten. Diese Gewichtsreduktion hat das Ziel, die adipositas-assoziierten Risikofaktoren zu reduzieren, adipositas-assoziierten Krankheiten zu limitieren, damit verbundene Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung sowie Sterblichkeit zu vermindern, als auch die Lebensqualität zu steigern<sup>55</sup>. Der Gewichtsverlust zwischen 5 % bis 10 % des Ausgangsgewichts, was als moderate Gewichtsabnahme definiert ist, geht laut Studien mit einem gesundheitlichen Benefit, vor allem kardiovaskulärer Genese, einher<sup>79, 80, 81</sup>.

Zu den Therapiemöglichkeiten der Gewichtsreduktion zählen nicht-invasive und invasive Maßnahmen. Zu den ersten gehören Änderung des Lebensstils, medikamentenunterstützte Therapie und Einsatz von Medizinprodukten sowie Nahrungsergänzungsmittel. Zu den palliativen invasiven Methoden zählen bariatrische Operationen.

Die nicht-invasiven Basisprogramme setzen sich aus 3 Komponenten zusammen. Dies sind Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie<sup>82</sup>. Anschließend sollte im Optimalfall eine Therapie zur Gewichtsstabilisierung erfolgen<sup>55</sup>.

Nach aktuellen Leitlinien erzielt ein tägliches Energiedefizit von 500 kcal eine Gewichtsreduktion. Die Energiezufuhr soll täglich, in Abhängigkeit von dem Individuum, zwischen 800 - 1200 kcal betragen. Dies wird erreicht, in dem man den

Kohlenhydrat- und Fettverzehr reduziert oder auf mediterrane Kost (1500 kcal) umsteigt. Dazu kommt ein Bewegungstraining von mindestens 150 Min/Woche. Dieser sollte auch nach der Gewichtsabnahme fortgeführt werden <sup>83</sup>. Ein wichtiges Element des Basisprogramms ist die Verhaltenstherapie, die entweder in Gruppen- oder Einzelsitzungen erfolgt, wobei die ersteren einen größeren Erfolg aufweisen <sup>84</sup>.

In Deutschland werden 6 evidenzbasierte Programme zur Gewichtsreduktion von den Krankenkassen angeboten. Das sind: *Ich nehme ab* (DGE e.V.), *Weight Watchers*, *Abnehmen mit Genuss* (AOK), *M.O.B.I.L.I.S.*, *Bodymed* und *Optifast-52*.

Abhängig von dem Programm, seiner Dauer und Ausgangs-BMI-Wert lag der Gewichtsverlust am Ende der durchgeführten Therapie zwischen 1,3 kg (mit *Ich nehme ab* bei selbstständiger Durchführung) nach 12 Monaten und 19,6 kg innerhalb von 12 Wochen, ( $p < 0.001$ ) (mit *Optifast-52*).

Die Evaluation des Selbsthilfeprogramms „*Ich nehme ab*“ zeigte einen durchschnittlichen Gewichtsverlust nach 12 Monaten Therapie bei Frauen von 1,3 - 2,3 kg und bei Männern ca. 4,1 kg. Das Programm wurde ab einem BMI von ca. 30 kg/m<sup>2</sup> angewandt. Das Ziel des Programms war es, das Essverhalten zu ändern und es danach beizubehalten. Weiterhin wurden Empfehlungen zu körperlichen Aktivitäten gegeben. Abhängig von der Studie lagen die Drop-out-Zahlen zwischen 23,6 % (MIRA-1-DGE-Studienarm, randomisiert) und 35,9 % (MIRA-2-DGE-Studienarm, nicht randomisiert). Die Studien wurden teilweise mit bzw. ohne persönliche Beratung durchgeführt <sup>85</sup>.

Bei dem von der AOK empfohlenem *Abnehmen mit Genuss* lag der durchschnittliche BMI der Probanden bei 31 kg/m<sup>2</sup>. Es wurde versucht, anhand von Ernährungstagebücher und Fragebögen zum Lebensstil, das Essverhalten und die physische Aktivität der Patienten zu beurteilen und somit individuelle Therapieformen zu kreieren. Es erfolgte eine persönliche Beratung (Betreuung per Teilnehmerdienst per Telefon und Email, individualisierte Informationen sowie Teilnehmerforen). Der Gewichtsverlust im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten lag laut einer Studie mit 46.000 Teilnehmern von 2,2 kg bei Frauen und von 2,9 kg bei Männern. Die Drop-out-Quote betrug 51% <sup>86</sup>.

Die Gewichtsreduktion bei dem Programm *Weight Watchers* bei 772 Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von 31,4 kg/m<sup>2</sup> betrug nach einem Jahr 5,1 kg ( $p < 0,0001$ ). Dieses Konzept setzte sich aus Bewegungsprogramm, Ernährungsumstellung (langfristiger moderater Reduzierung der Energiezufuhr), Verhaltensänderung und Begleitung durch das *Weight Watchers*-Personal zusammen<sup>87</sup>. Bei der Kontrollgruppe betrug der Gewichtsverlust 2,3 kg (unter definierten hausärztlichen Standardbehandlungen). Die Drop-out Quote betrug 39%<sup>88</sup>.

Das Programm *Bodymed*, angewandt in der *LEAN-Studie II*, untersuchte 665 Personen mit durchschnittlichem BMI-Wert von 33,4 kg/m<sup>2</sup>. Hierbei handelte es sich um ein Programm mit Formulardiät. Der Gewichtsverlust betrug 9,8 kg nach 12 Monaten. 23 % der Probanden nahmen nicht bis zum Ende an der Studie teil<sup>89</sup>.

Bei dem *M.O.B.I.L.I.S.* - Programm, welches Diät und sportliche Aktivität zu seinen Hauptkomponenten machte, lag der durchschnittliche BMI-Wert des Patientenkollektivs von 5025 bei 35,7 kg/m<sup>2</sup>. Der Gewichtsverlust bei Frauen betrug 5 kg und Männern 5,9 kg. Die Drop-out-Zahl lag bei 14 %<sup>90</sup>.

Der größte Gewichtsverlust lag bei der Anwendung des Programms *Optifast-52* von 15,2 kg (bei Frauen) und 19,4 kg (bei Männern), untersucht bei 8296 Patienten. Der durchschnittliche BMI-Wert der Patienten lag bei 40,8 kg/m<sup>2</sup> und die Programmdauer 52 Wochen. Das Programm setzte sich aus mehreren Phasen zusammen, die Sportangebote, Gruppentherapien und einen Essensersatz in Form von Pulvernahrung vorgesehen haben. Sowohl medizinische als auch psychologische Betreuung wurden gewährleistet. Die Abbruchquote lag bei 42 %<sup>91</sup>.

Alle diese Programme zur Gewichtsreduktion bringen nur einen temporären Erfolg. Die Lage über die Gewichtsverläufe nach dem Beenden des Programms bleibt unklar<sup>88</sup>,<sup>89</sup>. Nicht bei allen Programmen (*Abnehmen mit Genuss*, *Bodymed*, *M.O.B.I.L.I.S.*, *Optifast-52*) wurden die Patienten randomisiert. Es fehlen Daten zu jeglicher professionellen Unterstützung im Anschluss an die Diät, was das Konzept in Frage stellt.

Eine weitere Option zur Gewichtsreduktion ist die Pharmakotherapie. Normalerweise lässt sich das Gewicht mit den Basisprogrammen mit Diät und Bewegung reduzieren.

In frustranen Fällen kann ein Medikamenteneinsatz gerechtfertigt sein. Dazu wird *Orlistat* angewandt, das derzeit als einer der wenigen Mitteln für die Gewichtsreduktion bei Patienten mit einem BMI-Wert von über 28 kg/m<sup>2</sup> zugelassen und dessen Wirkung nachgewiesen ist <sup>92, 82</sup>. Die Gewichtsreduktion nach einem Jahr beträgt 2.9 kg (2.5 - 3.2 kg) mehr als die der Placebo-Kontrollgruppe. Eine Gewichtswiederzunahme wurde beschrieben <sup>93</sup>. *Orlistat* hemmt die fettverdauenden Enzyme des gastrointestinalen Traktes, sodass die Fettverdauung vermindert wird. Zusätzlich senkt es den Cholesterinspiegel <sup>92</sup>. Leider wurde in Studien zur Einnahme von *Orlistat* ein Appetitanstieg nachgewiesen <sup>94</sup>. Es werden gastrointerstinale Nebenwirkungen berichtet <sup>95</sup>. Die Therapie mit diesem Medikament soll nur in Kombination mit Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie erfolgen <sup>96</sup>.

Liraglutid (*Victoza*®) ist ein GLP-1 Analogon, das zur Therapie des Diabetes mellitus zugelassen ist. Seit fast 10 Jahren ist es als unterstützendes Behandlungsmedikament für Adipositas zugelassen. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 846 Patienten mit einem BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> wurde die Wirkung von 3 mg/d Liraglutid (5-fach höhere Dosis als die zugelassene Diabetestherapiedosis) zusammen mit einer Diät und erhöhter sportlichen Aktivität auf die Gewichtsreduktion über einen Zeitraum von 56 Wochen untersucht. Die Gewichtsreduktion betrug 6,4 kg. Limitierend waren die Therapienebenwirkungen wie Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen sowie die hohen Kosten (über 500 € für 6 mg/ml) <sup>97, 98</sup>.

Andere Medikamente, die in ihrer Wirkungsweise zur Gewichtsreduktion führen, wie beispielsweise Appetitzügler, Diuretika oder Thyroxin, sollen aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils nicht zur Gewichtsreduktion angewandt werden. Hierzu zählen Elektrolytentgleisungen, gastrointestinale Begleiterscheinungen bis zur Erhöhung der Selbstmordrate und Tod <sup>99</sup>.

Zu den palliativen invasiven Methoden gehören die bariatrischen Operationen wie beispielsweise Magenband, Magen-Bypass, Schlauchmagen oder Magenballon <sup>100</sup>. Ihr Ziel ist die Verkleinerung des Magenvolumens, sodass die Patienten rein anatomisch kleinere Mengen an Nahrung zu sich nehmen müssen. Dazu kommen noch die Malabsorption und veränderten hormonellen Regulationsmechanismen. Die Indikation für die Durchführung einer solcher Operation ist dann gegeben, wenn die

konservativen Methoden nicht erfolgreich waren und der BMI-Wert des Patienten über 40 kg/m<sup>2</sup> beträgt <sup>101</sup>.

Laut Studien sind die invasiven Methoden effektiver als die konservativen <sup>102</sup> und haben zusätzlich einen besseren Einfluss auf die Typ 2 Diabetes mellitus - Remission <sup>103</sup>. Die *Swedish Obesity Subject Study* zeigt, dass der anhaltende Gewichtsverlust bei diesen Verfahren im Gegensatz zu nicht-invasiven Therapien höher und erfolgsversprechend ist <sup>104</sup>. Obwohl die bariatrischen Operationen im Laufe der Jahre weniger invasiv geworden sind, bleibt das Komplikationsrisiko wie bei jeder anderen Operation bestehen. Die Nebenwirkungen, die postoperativ auftreten sind unter anderem Diarrhöen, Malabsorptionssyndrom, Anastomoseninsuffizienz <sup>105, 106</sup>.

### 1.5 Abhängigkeit der Gewichtsreduktion vom Initialgewicht

Für die Gewichtsreduktion muss entweder weniger Energie in Form von Nahrung aufgenommen, mehr Sport getrieben, die Lebensgewohnheiten oder das Essverhalten geändert werden. Nicht jeder Mensch nimmt gleich schnell ab. Die Gewichtsabnahme hängt mit dem initialen Gewicht zusammen. Personen mit einem höheren BMI-Wert bzw. höheren Gewicht verbrauchen tendenziell mehr Energie, um ihre Masse zu bewegen, im Vergleich zu Menschen mit niedrigerem Gewicht. Somit nehmen Menschen mit höherem Gewicht bei gleicher täglicher Kalorienmenge mehr ab <sup>39</sup>. Demzufolge muss bei sinkendem Körpergewicht eine erhöhte körperliche Aktivität für das Aufrechterhalten des Gewichtes vorgenommen werden bzw. die Energieaufnahme weiter reduziert werden. Ein Gewichtsverlust von über 10 % bei adipösen Patienten geht mit einem signifikant geringeren Energieverbrauch einher als der bei Personen mit normalem BMI-Wert <sup>107</sup>. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Gewichtsstabilisierung bei Normalgewichtigen Patienten eine signifikant geringere Energieaufnahme als die der Übergewichtigen erfordert, was die Aufrechterhaltung schwierig macht.

### 1.6 Wiedergewichtszunahme - der sogenannte Jo-Jo-Effekt

Eine gefährliche Nebenwirkung aller Diäten mit Kalorienrestriktionen ist der sogenannte Jo-Jo-Effekt. So wird das Phänomen genannt, nach einer erfolgreich durchgeführten Diät wieder schnell mindestens das Ausgangsgewicht zu erreichen. Es gibt keine genaue Definition für den Zeitraum für den „Jo-Jo-Effekt“ und wann der

unabhängige neue Prozess der Gewichtszunahme anfängt <sup>108</sup>. Die Ursache für das sogenannte *“weight loss and regain“* oder *“weight cycling“* hängt eng mit dem Hormonhaushalt zusammen. Unmittelbar nach einem Gewichtsreduktionsprogramm mit Gewichtsverlust wird das Absinken des Spiegels von Ghrelin, GIP und der Anstieg des pankreatischen Polypeptids beobachtet. Diese Änderungen bleiben bis zu 12 Monaten bestehen und die Hormonspiegelwerte sinken nicht auf das ursprüngliche Niveau vor der Diät zurück. Das zeigt, dass die Gewichtsabnahme eine unmittelbare Änderung des Hormonhaushalts bedingt und direkt zur Gewichtswiederzunahme und Appetitsteigerung führt <sup>109</sup>. Zusätzlich trägt die Physiologie der Fettzellen dazu bei, dass bei jeder Gewichtsreduktion die Fettzellen zwar kleiner oder entleert werden, sie nie aber verschwinden. Sobald ein größeres Angebot an Nahrung verfügbar wird, neigen sie zum Wiedererreichen der ursprünglichen Form <sup>38</sup>. Dies ist evolutionär bedingt, da der Mensch in der Vergangenheit langen Hungerphasen ausgesetzt war und Vorratshaltung in sein Leben fest eingeschrieben war. Das Fettpolster erlaubte dem Menschen das Überleben und garantierte ihm in Phasen ohne Nahrung einen evolutionären Vorteil <sup>110</sup>. Deswegen sind unsere Gene heutzutage immer noch darauf spezialisiert, mit Energiedefiziten gut umzugehen, was das Abnehmen in der heutigen Zeit schwierig macht. Der „Jo-Jo-Effekt“ ist eine physiologische Antwort auf längerdauernde Hungerphase, der auftritt, sobald nach einer Hungerperiode, wie Diätversuch, wieder Essen in normalen bzw. größeren Mengen verfügbar ist <sup>111</sup>. Diese Gewichtswiederzunahme ist zudem gefährlich, da sie u.a. zu überschneller Fettgewebe- und Zytokinproduktion führt <sup>112, 113</sup>.

Die meisten Patienten nehmen innerhalb des ersten Jahres nach Beenden einer erfolgreichen Diät zwischen 30 und 50 % des verlorenen Gewichts wieder zu <sup>114</sup>. Mehr als 50 % der Patienten erreichen nach einer Zeit von drei bis fünf Jahren ihr Ausgangsgewicht oder überschreiten es sogar <sup>91</sup>. Die Möglichkeit, die zu einem besseren Resultat führt, ist die Partizipation an den sogenannten langfristigen Programmen *“extended care“* <sup>115</sup>, deren Funktion darin besteht, die Patienten nach einer erfolgreichen Diät zu begleiten und weiterhin die drei Aspekte (Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie) zu berücksichtigen. Dies erfolgt entweder in Form persönlicher Treffen mit dem Behandlungsarzt bzw. -Team oder über web-

basierte Gewichtserhaltungsprogramme, damit die Motivation nach abgeschlossenem Abnehmprogramm weiter bestehen bleibt.

### 1.7 Essvorgang als Ansatzpunkt für die Gewichtsreduktion

Der Verdauungsprozess ist ein komplexer Vorgang, der schon beim Betrachten der Speise mit olfaktorischen und visuellen Sinnen anfängt <sup>116</sup> und durch Aktivierung des neuro-humoralen Systems <sup>35</sup> mit Beteiligung des Hypothalamus zum Sättigungsgefühl führt <sup>117</sup>.

Sowohl schnelles Essen wie Essen bis zum Erreichen des Sättigungsgefühls können mit Übergewicht assoziiert sein <sup>118, 119, 120</sup>. Ferner besteht ein Zusammenhang zwischen der Größe der aufgenommenen Speisen und Nahrungsmenge <sup>121</sup>. Je länger man kaut und langsamer isst, desto schneller setzt die postingestionale Phase mit Magendehnung, Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen und Stimulation von Chemorezeptoren ein <sup>122</sup>. Das Sättigungsgefühl wird schneller erreicht. Der Vorteil ist, dass man in der gleichen Zeit weniger gegessen hat <sup>123, 124</sup>. Zusätzlich fängt der enzymatische Spaltungsprozess der Speisen schon im Mund an, was die Wahrnehmung der Geschmäcke erlaubt <sup>125</sup>.

Außerdem spielt die neuronale Komponente eine entscheidende Rolle. Dopamin ist neben u.a. den Opiaten, GABA und 5-TH der Hauptneurotransmitter, der für das Belohnungssystem (Motivation und Verlangen/Craving) <sup>126</sup> und Verstärkungsmechanismen verantwortlich ist <sup>127, 128, 129, 130</sup>. Verzehr hochkalorischer Nahrung wie zuckerhaltiger oder sehr fettiger Speisen führt ähnlich wie Alkohol zur Freisetzung von Dopamin in den Basalganglien <sup>131</sup> und zum Gefühl der Zufriedenheit <sup>132</sup>. Es wurde gezeigt, dass bei Normalgewichtigen die Dopaminfreisetzung ansteigt, wenn Essen gezeigt wird. Im Gegensatz dazu wurde eine signifikant geringere Dopaminrezeptoranzahl bei Menschen mit pathologisch hohen BMI-Werten nachgewiesen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine geringe Dopaminaktivität zu vermehrter Nahrungsaufnahme führen kann <sup>130</sup>.

### 1.8 Intraorale Medizinprodukte zur Gewichtsreduktion

Medizinprodukte nach dem § 3, Abs. 1. des Medizinproduktgesetzes sind: "Alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen (...)

für (...) therapeutische Zwecke bestimmten (...) vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke:

- der (...) Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- der (...) Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen;
- (...) Veränderung (...) eines physiologischen Vorganges

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird (...).“<sup>171</sup>.

Anders als bei Arzneimitteln, die pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, wird die bestimmungsgemäße Hauptwirkung bei Medizinprodukten primär auf z. B. physikalischem Weg erreicht<sup>172</sup>.

In der Vergangenheit wurden zur Gewichtsabnahme einige Medizinprodukte in Studien getestet, deren Nutzung und Einsetzen auf dem Prinzip der Verkleinerung der Mundöffnung oder Ähnlichem beruhten. Es handelte sich hierbei um Kieferdrähte, Gaumenfüllungen oder Zungenaufgaben aus künstlichem Material<sup>133-136</sup>, die wissenschaftlich untersucht wurden. Im Folgenden werden diese dargestellt.

Die Kieferverdrahtung, das sogenannte „jaw wiring“, ist schon 1981 untersucht worden, indem es an den posterioren Zähnen befestigt wurde, was die Mundöffnung eingeschränkt hat und nur oder vor allem flüssige Nahrung zuließ. Die Patienten trugen in der Studie die Drähte zwischen 5 und 17 Monaten und verloren zwischen 20 und 58 kg an Gewicht. Anschließend wurden sie in 2 Gruppen aufgeteilt. Die eine bekam eine Nylontailenschnur um den Bauch, die als Limitation der Gewichtszunahme dienen sollte und die Kontrollgruppe wurde ohne weitere Maßnahmen beobachtet. Es lag keine Randomisierung vor. Der Jo-Jo-Effekt betrug bei der ersten Gruppe zwischen 2 und 9 kg und bei der Kontrollgruppe signifikant höher mit Gewichtszunahme zwischen 7 und 25 kg. Auch wenn die Probanden eine Diätanordnung (1200 ml/d Milch, 200 mg/d Eisensulfat als Supplement, 1 BPC Multivitamin kapsel/d, akalorische Getränke ad libitum, Vermeiden zuckerhaltigen Getränke) bekommen hatten, konnte eine Aufnahme von beispielsweise hochkalorischer flüssiger Nahrung nicht verhindert

werden. Zusätzlich konnten die Zahndrähte im Mund auf Dauer nicht belassen werden, um Zahnschäden zu vermeiden <sup>133</sup>.



Abbildung 1: Kieferverdrahtung (jaw wiring)

Im Jahr 2004 wurde eine ähnliche Studie mit 22 Probanden in Obesity Surgery publiziert zu einem Medizinprodukt in Form von intermaxillarer Fixierung, dessen Ziel ebenfalls die Einschränkung der Mundöffnung und somit eine Reduktion der Nahrungsaufnahme war. Eine niedrig-kalorische Flüssigkost (1200 kcal/d) und ein Gehtraining von 30-60 min/d wurden empfohlen. Innerhalb von 6 Wochen betrug der mittlere Gewichtsverlust  $7,4 \% \pm 2,7 \%$  des Ausgangsgewichts. Es wurden keine Probleme während der Benutzung des Medizinproduktes festgestellt. Gleichzeitig beobachtete man eine Verbesserung der folgenden Parameter: Blutdruck, Glukose, Lipidprofil. Es gab keine Kontrollgruppe, was für die Studie limitierend war. Obwohl eine Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen vorgesehen und eingehalten wurde, fehlen Daten zu langfristigen Gewichtsverlauf bzw. Jo-Jo-Effekt <sup>137</sup>.

Ein weiteres Produkt, der Gaumenapparat bzw. Mundprothese (Dental Diet System, DDS, 2012), das am oberen Gaumen platziert wurde, hatte den Konsum von kleineren Essstücken als Ziel. Die Hypothese dabei war, dass dies in Folge zur Verminderung der Essensaufnahme führt. Dazu wurde ein 2-tägiges Experiment mit insgesamt 32 Probanden durchgeführt, wodurch gezeigt wurde, dass der Speisekonsum mit dem



Apparat entscheidend kleiner war als ohne. Zusätzlich gab es keinen Unterschied im Sättigungsgefühl im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Leider war für die Studie die kurze Dauer von 2 Tagen ohne Nachbeobachtungsuntersuchungen limitierend.

Abbildung 2: Gaumenapparat (Dental Diet System, DDS)

Es liegen keine Angaben zum Gewichtsverlust wegen der Kürze der Intervention <sup>134</sup>.

Ein ähnliches Medizinprodukt wurde in der Folge bei 20 Patienten über 4 Monate am oberen Gaumen getragen. Sie nahmen im Mittel  $4,9 \text{ kg} \pm 0,9 \text{ kg}$  ab. Der Essvorgang dauerte länger, weil die Probanden öfter kauen mussten und die Portionen kleiner waren. Gleichzeitig erhielten sie eine hypokalorische Diät.

Berichtet wurde ein verändertes Verhalten bei der Wahl der Lebensmittel und Essportionen. Leider trat ein erschwertes Sprechen als Problem auf, das das soziale Leben einschränkte. Die Abbruchquote betrug 20%. Es gab keine Kontrollgruppe <sup>135</sup>.

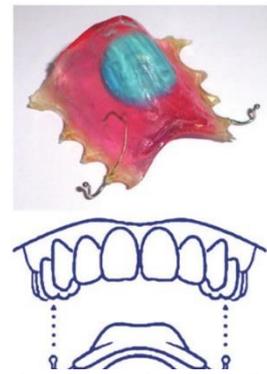


Abbildung 3: Australian oral volume restriction device

Ein anderes Wirkungsprinzip haben sich die Erfinder eines Zungepflasters im Jahr 2009 zunutze gemacht. Für die Tragedauer des sogenannten „tounge patch“ auf der Zunge, nahmen die Patienten keine feste Nahrung zu sich, weil das eine schmerzhaft



Abbildung 4: Zungenpflaster, tounge patch

Sensation hervorrief und den Schluckprozess erschwerte. Bei 81 Patienten, die an dem Experiment in den Jahren 2009 - 2013 teilgenommen hatten, lag der durchschnittliche Gewichtsverlust bei ca. 8 kg. Während der Studie, die über 30 Tage lief, hatten die Probanden eine strikte hypokalorische Diät und nahmen regulär an sportlichen Aktivitäten teil <sup>136</sup>.

Das SmartByte™ System ist ein weiteres intraorales



Abbildung 5: Das SmartByte™-System, <sup>1</sup>

Medizinprodukt, das über eine Verkleinerung des Mundraumes, getragen am oberen Gaumen, langsames Essen verursacht und zur Gewichtsreduktion führen sollte. Zusätzlich verfügt das Produkt über einen Sensor, der die Nutzung registriert und die Daten elektronisch überträgt. In der im Jahr 2017 publizierten Studie trugen 76 Probanden (18 - 49 Jahre) mit einem BMI zwischen 27 und 35  $\text{kg}/\text{m}^2$  über 12 bis 16 Wochen das Produkt nur zum Essen,

kombiniert mit einem Lifestyle-Programm per Video. 40 Probanden erreichten einen Gewichtsverlust von insgesamt 2,93 % und die restlichen 36 % von 1,45 %. Die Dropout-Rate betrug 12 %. Es gab keine Kontrollgruppe <sup>1</sup>.

Alle diese Versuche brachten nur einen temporären Erfolg, der solange anhielt, wie die Probanden die oben genannten Medizinprodukte trugen. Das Ziel war es jeweils, ein mechanisches Hindernis für die Nahrungsaufnahme zu erzeugen. Oft fehlen Daten für die Langzeitergebnisse, was für alle Studien limitierend war. Bei einigen oben erwähnten Studien wurde die Wirksamkeit des Medizinproduktes durch ein vorgeschriebenes Diätverhalten unterstützt. Aufgrund der mangelnden Qualität der Evidenz ist die Beurteilung oder der Vergleich zwischen den Studien schwierig.

Die erste retrospektive Pilotstudie zu dem Medizinprodukt (siehe Abb. 6), das in dieser Arbeit untersucht wird, wurde 2017 publiziert. Die Studie zu der Zahnschiene wurde an 6 männlichen Probanden im Durchschnittsalter von  $56 \pm 14$  Jahren und einem BMI-Wert von  $29 \pm 2 \text{ kg/m}^2$  mit mindestens 3 frustranen Abnehmversuchen durchgeführt. Die Zahnschiene wurde zwischen 4 und 10 Wochen benutzt und durchschnittlich 88 h getragen. Der Gewichtsverlust nach 3 Monaten betrug  $7,3 \pm 3,6\%$  des Ausgangsgewichts. Die Nachbeobachtungsphase betrug in Durchschnitt 23 Monate und der Gewichtsverlust  $11,0 \pm 4,9\%$  des Ausgangsgewichts. Die Probanden wurden nicht randomisiert und es gab keine Kontrollgruppe <sup>138</sup>.

Die Zahnschiene verkleinert die Kaufläche auf ca.  $\frac{1}{4}$ . Demzufolge erfordert jedes Kauen von Lebensmitteln deutlich mehr Zeit und das Sättigungsgefühl wird somit nach Konsum kleinerer Portionen schneller erreicht.

### 1.9 Zahnschiene zum Erlernen des langsamen Essens

Medizinprodukte werden in Abhängigkeit von u.a. ihrer Risikobewertung, Art des Körperkontakts und der Intensität, Anwendungsdauer und der Betriebsart in Klassen eingeteilt. Die von uns untersuchte Zahnschiene gehört zu der Risikoklasse 1 der Medizinprodukte, d.h. sie verfügt über ein geringes Risikopotenzial und wird als nicht-steriles Produkt eingestuft. <sup>139</sup>.

Die Zahnschiene wird aus Polyethylenterephthalat Glykol produziert und besteht formal aus 2 Teilen, je eine für die Ober- und Unterkiefer. Sie ist durchsichtig und

besitzt auf jedem Teil eine Extraschicht aus Polymethylmethacrylat, was zur Verringerung der Okklusionsfläche auf  $\frac{1}{4}$  führt und so die eigentliche Wirkung der Zahnschiene ausmacht. Zusätzlich erschwert die glatte untere Schienenfläche das Kauen, indem die Nahrung nicht wie üblich an den Zähnenzwischenräumen und -unebenheiten aneinander reibt. Die Zahnschiene wird individuell für jeden Patienten bereitgestellt, nur zum Essen eingesetzt und gleich danach herausgenommen. Im Weiteren wird das Medizinprodukt „Zahnschiene“ genannt.

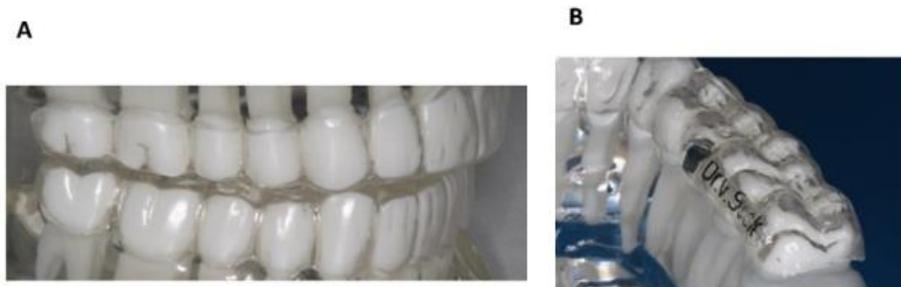


Abbildung 6: Zahnschiene von Peter von Seck, A: Vorderaufnahme B: Darstellung der verkleinerten Kaufläche mithilfe eines Steges, [117]

#### 1.10 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Hypothese zu untersuchen, ob die Zahnschiene als ein neues, intraorales, nicht-invasives Medizinprodukt bei Nutzung zu jeder Mahlzeit über eine Kauflächenreduktion und dadurch bedingte Veränderung der Nahrungsaufnahme, zu einer Gewichtsreduktion bei Patienten mit Adipositas führt und ob das reduzierte Gewicht auf Dauer aufrechterhalten werden kann.

Des Weiteren sollte die Hypothese untersucht werden, ob sich aufgrund der Gewichtsreduktion die Surrogatparameter (Gesamtfett-, Viszeraalfett-, Muskelverteilung, Bauch- und Hüftumfang) positiv beeinflussen lassen.

Hierzu wurden Patienten mit Übergewicht und Adipositas mit mindestens 2 erfolglosen Versuchen zur Gewichtsreduktion an drei Studienorten rekrutiert, die über einen Zeitraum von 3 Monaten die Zahnschiene trugen und anschließend in der Nachbeobachtungsphase von 9 Monaten ohne Schienennutzung weiter begleitet wurden.

## 1.11 Definition der Endpunkte

### 1.9.1. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Gewichtsreduktion nach 12 Monaten. Die Zahnschiene wurde dabei für die initialen 3 Monate getragen, die Nachbeobachtungszeit ohne Schienennutzung betrug 9 Monate.

### 1.9.2. Sekundärer Endpunkt

Die sekundären Endpunkte waren:

- 1) Gewichtsreduktion nach 3 Monaten unmittelbar nach dem Beenden der Tragedauer der Zahnschiene
- 2) Veränderungen der adipositas-assoziierten Surrogatparameter jeweils nach 3 und 12 Monaten
- 3) Analyse des Einflusses von Faktoren auf die Gewichtsreduktion:
  - Eingangs-BMI bzw. Eingangsgewicht
  - Sozioökonomischer Status

Zudem wurde auf verzerrende Einflussvariable auf die Gewichtsreduktion untersucht.

## 2 Probanden und Methodik

### 2.1 Probandenkollektiv

Für die Studie wurden Probanden an drei Standorten eingeschlossen: zwei Zentren in Berlin (Humboldt Krankenhaus, Vivantes und MVZ Kurfürstendamm) und eines in Wiesbaden. Der Einschlusszeitraum begann am 27.10.2015 und endete am 26.05.2016. Der letzte Nachbeobachtungstermin nach 12 Monaten war am 21.08.2017. Alle Probanden gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis vor dem Studienbeginn.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über direktes Ansprechen von Probanden in den Praxen, Onlineanzeigen auf der Internetseiten ([www.ebay-kleinanzeigen.de](http://www.ebay-kleinanzeigen.de), [quoka.de](http://quoka.de) und Blackboard der Charité) und Aushänge auf dem Campus der Charité-Universität in Berlin.

Die Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 95 Jahren, Frauen und Männer mit einem BMI-Wert entweder von über 30 kg/m<sup>2</sup> oder über 25 kg/m<sup>2</sup> mit übergewichtsbedingten Gesundheitsstörungen oder Begleiterkrankungen, die durch Adipositas verschlimmert werden oder metabolischem Syndrom, Ausschöpfen der etablierten, evidenzbasierten Optionen der Gewichtsreduktion d.h. Verlust von weniger als 5 % des Gewichts innerhalb den letzten 3 - 6 Monaten oder Wiederzunahme des Gewichts, Wunsch zum Abnehmen sowie der Möglichkeit der regelmäßigen Einnahme der Mahlzeiten.

Die Ausschlusskriterien waren: ein schlechter Zahnstatus mit Prothesen oder weniger als 10 Zähnen pro Kiefer, Kiefergelenkprobleme, konsumierende Erkrankungen, diagnostizierte Essstörung und Einnahme von gewichts- oder appetitbeeinflussenden Medikamenten. Ausgeschlossen wurden Schwangeren und stillende Mütter sowie Personen, die sich in den letzten 3 Monaten einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen und/oder einen Gewichtsverlust von über 5 % hatten. Alle Probanden wurden nach sekundären Adipositasursachen wie manifeste Hypothyreose, Cushing Syndrom, Hypogonadismus, hypothalamische Tumore, Hypophyseninuffizienz oder entgeistert Diabetes mellitus gefragt, gegebenfalls untersucht und ausgeschlossen. Auszuschließen waren auch Probanden, bei denen in den letzten 6 Wochen ein Diabetes mellitus neu diagnostiziert wurde und eine neue Einstellung der Medikation für eine chronische Erkrankung in den letzten 3 Monaten stattfand. Bei keinem Probanden lag ein unkontrollierter arterieller Hypertonus, Epilepsie, psychische Störung, mangelhafte Compliance oder regelmäßiger Alkoholkonsum vor. Die Probanden durften an keinem anderen Therapieprogramm zur Gewichtsreduktion in der letzten 3 Monaten teilgenommen haben. Eine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der aktuell durchgeführten war ebenfalls ein Ausschlussgrund.

## 2.2 Methodik

### 2.2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte, prospektive, multizentrische Studie zur Gewichtsreduktion bei Probanden, die unter Übergewicht bzw. Adipositas mit einem BMI-Wert von  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> mit Begleiterkrankungen bzw.  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> litten.

Der gesamte Beobachtungszeitraum verlief über 30 Monate, um die Wirksamkeit und den Langzeiteffekt des Medizinproduktes beobachten und entsprechend beweisen zu können. Die Tragedauer der Zahnschiene betrug 3 Monate, wobei die Schiene zu allen Mahlzeiten genutzt wurde. In der darauffolgenden Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten wurde die Zahnschiene nicht mehr benutzt. In dieser Arbeit werden Probandendaten bis zu 12 Monaten ausgewertet.

Die klinischen und demographischen Daten der Probanden wurden bei den Einschlussvisiten erhoben. Der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer in Hessen vor (FF2015/1) und die Studie wurde im DRKS mit der Studienregisternummer DRKS00009739 registriert.

In Abhängigkeit von dem Untersuchungstermin wurden Ernährungsgespräch, Gewichtskontrolle, Anamnese und ggf. Labor, anthropologische Messung und Ausfüllen von Fragebögen (siehe Kapitel 2.4., Tabelle 4) durchgeführt.

#### 2.2.2 Randomisierung

Um eine Einschlussverzerrung zu vermeiden, wurden die Probanden mit einer Blockrandomisierung 2:1 randomisiert und in zwei Gruppen A und B unterteilt. Desweiteren wurde nach Geschlecht und BMI ( $\leq/\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) stratifiziert.

Die Probanden der Gruppe A erhielten die Zahnschiene unmittelbar nach dem Einschluss in die Studie. Die Gruppe B war eine Wartekontrollgruppe, die die Schiene ca. 3 Monate später erhielt.

Dies hatte das Ziel, einerseits zu überprüfen, ob die alleinige Tatsache, dass Probanden an einer Studie teilnehmen, schon dazu führt, dass sie abnehmen, v.a. wegen der regelmäßigen Wiegekontrollen. Zweitens galt die Gruppe B als Kontrollgruppe für die Gruppe A, die die Schiene früher bekommen hat.

#### 2.2.3 Untersuchungsmethoden

Alle die während der Studie durchgeführten Untersuchungen hatten als Ziel, den Verlauf der Gewichtsreduktion zu überwachen und die Veränderung der damit zusammenhängenden Parameter und des Essverhaltens zu evaluieren.

Die Eingangsuntersuchung konzentrierte sich auf die körperliche Untersuchung, die Messung der Körperzusammensetzung und Erhebung der Anamnese. Hier wurden neben den allgemeinen Fragen über den Gesundheitszustand, Fragen zur Gewichtsanamnese gestellt (vorherige Abnehmversuche, Gewichtsangaben der letzten Jahre, das Auftreten von „Jo-Jo“-Effekt, Motivation zum Abnehmen). Abgefragt wurden Begleiterkrankungen wie u.a. Hypertonie, Diabetes mellitus, orthopädische Erkrankungen, Inkontinenz, Refluxösophagitis sowie Medikamenteneinnahme. Diese Parameter dienten v.a. der Beurteilung des Gesundheitszustands der Probanden.

Die körperliche Untersuchung beinhaltete die Messung des Gewichts und der Körpergröße, des Bauch- und Hüftumfangs und der Körperzusammensetzung. Die Gewichtsmessung wurde bei den ersten 5 Probanden mit einer normalen Waage durchgeführt, um später einen direkten Vergleich mit der Körperfett-Waage (OMRON, KaradaScan, Body Composition Monitor BF511) zu haben, mit welcher im weiteren Studienverlauf nur noch gemessen wurde. Die Körperzusammensetzung wurde mithilfe eines elektronischen Impedanzanalyse-Gerätes (OMRON, KaradaScan, Body Composition Monitor BF511) durchgeführt. Dazu gehören die prozentuale Gesamtfett-, Muskel- und Viszeralfettverteilung und der BMI-Wert. Diese Messung wurde ebenfalls anhand von Standardanweisungen durchgeführt. Die Validierung des elektronischen Impedanzanalyse-Gerätes ist dem Kapitel 2.2.6. zu entnehmen. Die Messung des Hüft- und Bauchumfangs wurde anhand der Standardanweisungen durchgeführt <sup>140</sup>. Dafür wurde immer die breiteste Stelle des Bauches, max. 2 cm unterhalb des Nabels, am Nabel oder bis 3 cm oberhalb des Nabels genommen, stehend und mit freiem Oberkörper. Es erfolgten immer 3 Messungen: 1. mit eingezogenem Bauch, 2. mit ausgestrecktem Bauch und die 3. Messung, die notiert wird bei leicht eingeatmetem und entspanntem Bauch, auf 1 mm genau. Der Hüftumfang wurde 3 Mal in Höhe des Trochanter major bzw. auf der Höhe der größten Breite gemessen und ein Mittelwert gebildet.

Weitere beim Einschluss untersuchte Parameter waren Blutdruck, Puls und Herzfrequenz.

Zusätzlich zu den Gewichtsmessungen, die in der Praxis regelmäßig stattfanden, erhielten die Probanden einen Wiegebogen, den sie jede Woche um ihre aktualisierte

Gewichtsangabe vervollständigen und zu jedem Termin mitbringen sollten. Er diene vor allem als Motivationshilfsmittel für den Langzeitverlauf.

#### 2.2.4 Studienablauf

Der vereinfachte Ablauf der Studie ist dem Visitenplan (Tabelle 4: Visitenplan für die prospektive Studie ) auf Seite 36 zu entnehmen.

Am Einschlusstermin wurden die Probanden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Es folgte eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung (anthropometrische Messung, Bioimpedanzanalyse) und ggf. Labor. Es wurde zudem der sozioökonomische Status abgefragt <sup>141</sup>. Die Probanden füllten darüber hinaus einen standardisierten Fragebogen zum Gesundheitszustand und Wohlbefinden aus (SF-36, <sup>142</sup>), einen standardisierten Fragebogen zum Ausschluss pathologischer Essstörungen (Fragebogen zum Essverhalten <sup>143</sup>, der die deutsche Version des Three - Factor - Eating - Questionnaire von Stunkard und Messick darstellt <sup>144</sup>, sowie einen standardisierten für die Studie erstellten Fragebogen für die detaillierte Gewichtsanamnese.

Der 2. Termin erfolgte in Abstand von ca. 3 - 4 Wochen, nachdem die Probanden den Zahnabdruck bekommen haben und die für sie angefertigte Zahnschiene zur Nutzung vorbereitet war. Die Zahnschiene wurde für jeden Probanden individuell angefertigt. Nachdem der Abdruck abgenommen und die Schiene fertiggestellt wurde, wurden die Probanden zur Schienenanpassung einbestellt. Sofern keine weiteren Anpassungsarbeiten notwendig waren, erschien der Proband mit der Zahnschiene beim Studienarzt, damit der Nutzungsbeginn von ihm festgelegt und die Anweisungen zur Schienennutzung erläutert werden konnten. An dem Termin erfolgten eine Gebrauchseinweisung und ein Ernährungsgespräch sowie eine weitere Kontrolle des Gewichts.

Bei jeglichen Zahn-, Kiefer- und anderen Mundproblemen im Laufe der Studie wurde der zuständige Zahnarzt oder Zahntechniker miteinbezogen.

Während der 3-monatigen Nutzungsdauer fanden 2 Nachuntersuchungstermine (nach je 1 und 3 Monaten) und 1 Telefonat (nach 2 Monaten) bei den Probanden statt. Bei dem ersten Nachuntersuchungstermin erfolgte die anthropometrische Messung und

die der Körperzusammensetzung. Außer des Fragebogens zum Essverhalten, wurde ein validierter Fragebogen mit standardisierter visueller Analogskala (VAS) zur subjektiven Einschätzung des Appetits von den Probanden ausgefüllt <sup>145</sup>. Dies fand jeweils vor und nach der ersten Schienennutzung und nach 3 Monaten je mit und ohne Schienennutzung statt. Zur Beurteilung der Handhabung und des Tragekomforts als auch der Nutzungsdauer der Schiene wurde ein weiterer, standardisierter, für die Studie entwickelter, Fragebogen ausgehändigt.

Nach 2 Monaten der Schienentragedauer wurden die Probanden angerufen und nach ihrem selbstgewogenen Gewicht und sonstigen Besonderheiten oder Problemen mit der Schiene gefragt.

Nach 3 Monaten erfolgte der Nachuntersuchungstermin mit dem Einbehalt der Schiene. Es erfolgte die anthropometrische Messung der Probanden, Anamneseerhebung sowie weiteres Ausfüllen von Fragebögen hinsichtlich des Essverhaltens, Gesundheitszustandes sowie Beurteilung der Schiene und ihrer Nutzung.

Nach 6 und 12 Monaten erschienen die Probanden in den Praxen zur anthropologischen Messung und wurden ansonsten in monatlichen Abständen telefonisch kontaktiert.

Die genauen Abfolgen und Untersuchungen bzw. Maßnahmen der jeweiligen Vorstellungstermine sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

*Tabelle 4: Visitenplan für die prospektive Studie*

Visite	Einschluss	Schienenerehalt	Termin nach 1 Monat	Termin nach 2 Monaten	Termin nach 3 Monaten	Termin nach 4-5 Monaten	Termin nach 6 Monaten	Termin nach 7-11 Monaten	Termin nach 12 Monaten
Randomisierung	x								
Untersuchung + Anamnese	x	x	x		x		x		x
Anthropometrische Messung	x	x	x		x		x		x
Telefonische Gewichtsabfrage				x		x		x	
Ernährungsgespräch	x	x	x		x		x		x
Fragebögen	x	x	x		x		x		x

### 2.2.5 Fragebögen und Dokumente

Im Weiteren werden die im Kapitel 2.2.4. genannten Fragebögen erläutert. Auf den Fragebogen SF-36<sup>142</sup>, VAS-Bogen (Fragebogen mit standardisierter visueller Analogskala (VAS) zur subjektiven Einschätzung des Appetits<sup>145</sup>) und Fragebogen zum Essverhalten (siehe Anhang) wird nicht näher eingegangen, da ihre Fragen und Auswertung nicht für das Thema dieser Arbeit relevant waren (siehe Promotion von Pia Hüttemann).

Der Fragebogen SF-36 gehört zu den standardisierten Messinstrumenten<sup>142</sup>, die international angewandt werden, um Lebensqualität und das subjektive Allgemeinbefinden der Probanden zu erfassen. Da es bekannt ist, dass mit steigendem BMI-Wert die Lebensqualität und das Selbstwertgefühl sinken<sup>146</sup>, eignet er sich gut, ihn bei übergewichtigen Menschen zu verwenden, um unter anderen eventuelle Depression oder andere psychische Störungen zu erkennen. Weiterhin eignet er sich gut, den Nutzen medizinischer Therapien im Verlauf zu bewerten.

Beim Einschlusstermin erhielten die Probanden einen Fragebogen, in dem frühere Diätversuche erfasst wurden. Die Probanden sollten ihre bisherigen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion nennen, Fragen zum Kalorienzählen beantworten, ihr jeweiliges „Jo-Jo“-Verhalten beschreiben und wie sie von der Studie erfahren haben, angeben. Zu der Frage nach vorangegangenen Diätversuchen gab es folgende Möglichkeiten zur Auswahl: Kalorien zählen, Hollywood Diät, Akkupunktur, Atkinsdiät, Brigitte Diät, Schlankheitspulver, Kau Dich gesund (Jürgen Schilling), Schlankheitspillen, Alkoholabstinenz, Fasten und Sport und „Weitere“.

Um den sozioökonomischen Status der Probanden zu erfassen, wurde der validierte Fragebogen benutzt, der als Berechnungsgrundlage für den sozioökonomischen Status-Index der GEDA-Studie 2009 (Gesundheit in Deutschland Aktuell) verwendet wurde<sup>141</sup>. Es wurden Fragen zu schulischen und beruflichen Status gestellt und Informationen zum Haushaltseinkommen gesammelt. Auf der Basis wurden für jede Kategorie Punkte vergeben und daraus additiv der sozioökonomische Index berechnet. Genaue Details können der Studie zur Berechnung des sozioökonomischen Status ersehen werden<sup>141</sup>.

Nach einem Monat der Schienentragedauer wurden die Zeit und Regelmäßigkeit der Anwendung, subjektive Änderung des Essverhaltens, aufgetretene Probleme und unangenehme Erfahrungen, subjektives Empfinden beim Tragen des Medizinproduktes, Tragekomfort und Handhabung erfasst.

Aus der retrospektiven Studie ist bekannt, dass das Tragen der Schiene für die Probanden unangenehm sein kann. Um Daten für die Risikominimierung, Weiterentwicklung und Verbesserung der Schiene zu erheben, wurde der Aspekt so detailliert abgefragt.

Nach drei, sechs und zwölf Monaten der Schienentragedauer wurde erfragt, wie sich das Essverhalten durch das Tragen der Schiene subjektiv verändert hatte. Hier wurden die Verhaltensänderung hinsichtlich der Wahl der Speisen, Zeit zum Essen, zu Zwischenmahlzeiten und des Genusses beim Essen erfasst. Gefragt wurden unter anderem: die Dauer der Schienennutzung und der Gewöhnung an das Medizinprodukt, unerwünschte Ereignisse beim Tragen der Schiene, allgemeine Beurteilung der Schiene, der Weiterempfehlungsgrad und Verbesserungsvorschläge sowie der Preis für das Medizinprodukt und der Anteil, den die Probanden dafür ausgeben würden.

Die zur Auswahl stehende Möglichkeiten waren: Zahnschmerzen, Gelenkschmerzen bei Kauen, Kauschwierigkeiten, unangenehmes Gefühl beim Essen bzw. in der Gesellschaft, Ekelgefühl, Schwierigkeiten beim Abbeißen, Zahnfleischreizung, Verletzungen, umständliches Herausnehmen oder Einsetzen und unangenehme Frager der Mitmenschen. Zusätzlich hatten die Probanden die Möglichkeit, weitere unerwünschte Ereignisse bzw. Probleme zu nennen.

#### 2.2.6 Validierung der Körperfett-Waage

Um zu zeigen, dass die Waage, die beim Einschluss angewandt wurde, identische Werte wie die Körperfett-Waage (OMRON, KaradaScan, Body Composition Monitor BF511) liefert, wurden bei den ersten fünf Patienten beide Geräte für die Quantifizierung des Körpergewichts benutzt. Beim Vergleich der Werte aus beiden Messungen, die in der Abbildung 7 zu sehen ist, erkennt man, dass die Werte nicht voneinander abweichen. Daher konnte die BIAS-Waage für die gesamte Studie genutzt werden.

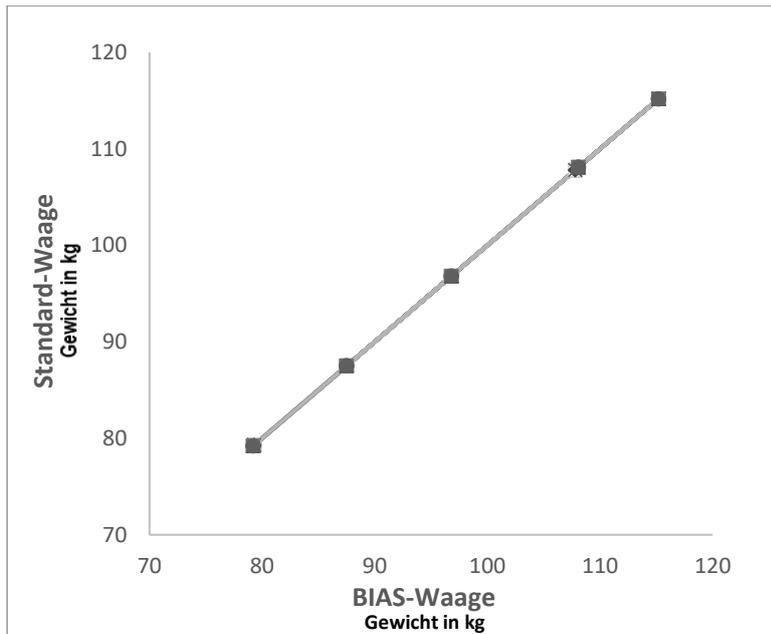


Abbildung 7: Vergleich der Gewichtswerten mit 2 unterschiedlichen Waagen

### 2.3 Statistik

Sämtliche kontinuierlichen Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Diese waren bei allen Probanden: Alter, Herzfrequenz, Gesamtfett, Muskelanteil, Viszerafett, Blutzucker, LDL-, und HDL-Werte. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden dann mit dem t-Test (zweiseitig) analysiert. Die übrigen Variablen waren nicht-normalverteilt und wurden mit dem Mann-Whitney-U Test untersucht und als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile] dargestellt. Um zu analysieren, ob bei Mehrfachvergleichen ein statistisch relevanter Unterschied besteht, wurde der Friedman-Test zum Vergleich mehrerer Stichproben benutzt.

Der paarige t-Test wurde eingesetzt, um paarweise Vergleiche der Mittelwerte der untersuchten normalverteilten Parameter durchzuführen. Mittels Kruskal-Wallis Test wurde der Einfluss bei mehr als zwei Gruppen nicht-normal verteilter Parameter auf ein Ereignis analysiert. Vergleiche zwischen zwei kategorischen Variablen wurden mit dem Pearson  $\chi^2$ -Test untersucht.

Mittels linearer Regressionsanalyse wurde untersucht, welche Größen unabhängige Einflussvariablen für die Gewichtsreduktion waren. Hierzu wurden nur die Größen betrachtet, bei denen mit  $p < 0,1$  eine Assoziation des bivariaten Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten mit der Gewichtsreduktion gefunden worden war.

Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Null-Hypothese mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  abgelehnt werden konnte. Alle Werte wurden mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics®, Version 24, ausgewertet.

#### 2.4 Umgang mit fehlenden Variablen

Da der Hauptfokus der Studie auf der Gewichtsreduktion lag, wurden in der Arbeit die Daten von 19 Probanden ausgewertet, die von dem Einschlusstermin bis zur Nachuntersuchungstermin nach 3 Monaten in der Studie teilnahmen und bei denen Daten bezogen auf Gewicht und BMI komplett vorlagen. Das gleiche galt für die soziodemographischen Daten und Begleiterkrankungen. Im Fall der unerwünschten Ereignisse und Beurteilung der Zahnschiene wurden die Daten von 20 Probanden ausgewertet (bei Preisempfehlung fehlt eine Probandenangabe, nicht ausgefüllt).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Probandenkollektiv und Studienverlauf

Im Zeitraum von Oktober 2015 bis Mai 2016 wurden 35 Probanden in zwei Studienzentren an 2 Orten für die Studie rekrutiert. Von diesen erhielten 22 Probanden protokollgemäß die Schiene und trugen diese über 3 Monaten. Die genaue Aufteilung der Probanden in Hinsicht auf Studienorten sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

#### **Definitionen:**

Gescreente Probanden: Probanden, die für die Studie aufgeklärt wurden, jedoch nicht beim Zahnarzt erschienen sind (x=35)

Rekrutierte Probanden: Probanden, die vom Arzt- bzw. Zahnarzt gesehen worden sind, aber nicht die Schiene erhielten

Eingeschlossene Probanden: Probanden, die die Schiene bekommen haben

Drop-Out: Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber nicht bis zu Nachuntersuchungstermin nach 12 Monaten teilgenommen haben

Lost to follow-up: Proband, der während der Studie nicht mehr erreichbar war

T1C: Zeitpunkt, an dem die Schiene vom Arzt ausgehändigt wurde

FU: Follow-Up = Nachbeobachtungstermin

FUB: Follow-Up bei der Wartekontrollgruppe (Gruppe B)

Tabelle 5: Zusammenfassung des Probandenkollektivs

Studienzentrum	Rekrutierte Probanden	Eingeschlossene Probanden
Wiesbaden	12	10
Berlin	23	12
Insgesamt	35	22

(Legende: Rekrutierte Probanden: Probanden, die vom Arzt- bzw. Zahnarzt gesehen worden sind, aber nicht die Schiene erhielten, Eingeschlossene Probanden: Probanden, die die Schiene bekommen sollten bzw. haben)

In der folgenden Abbildung 8 ist das Flussdiagramm der Studie dargestellt.

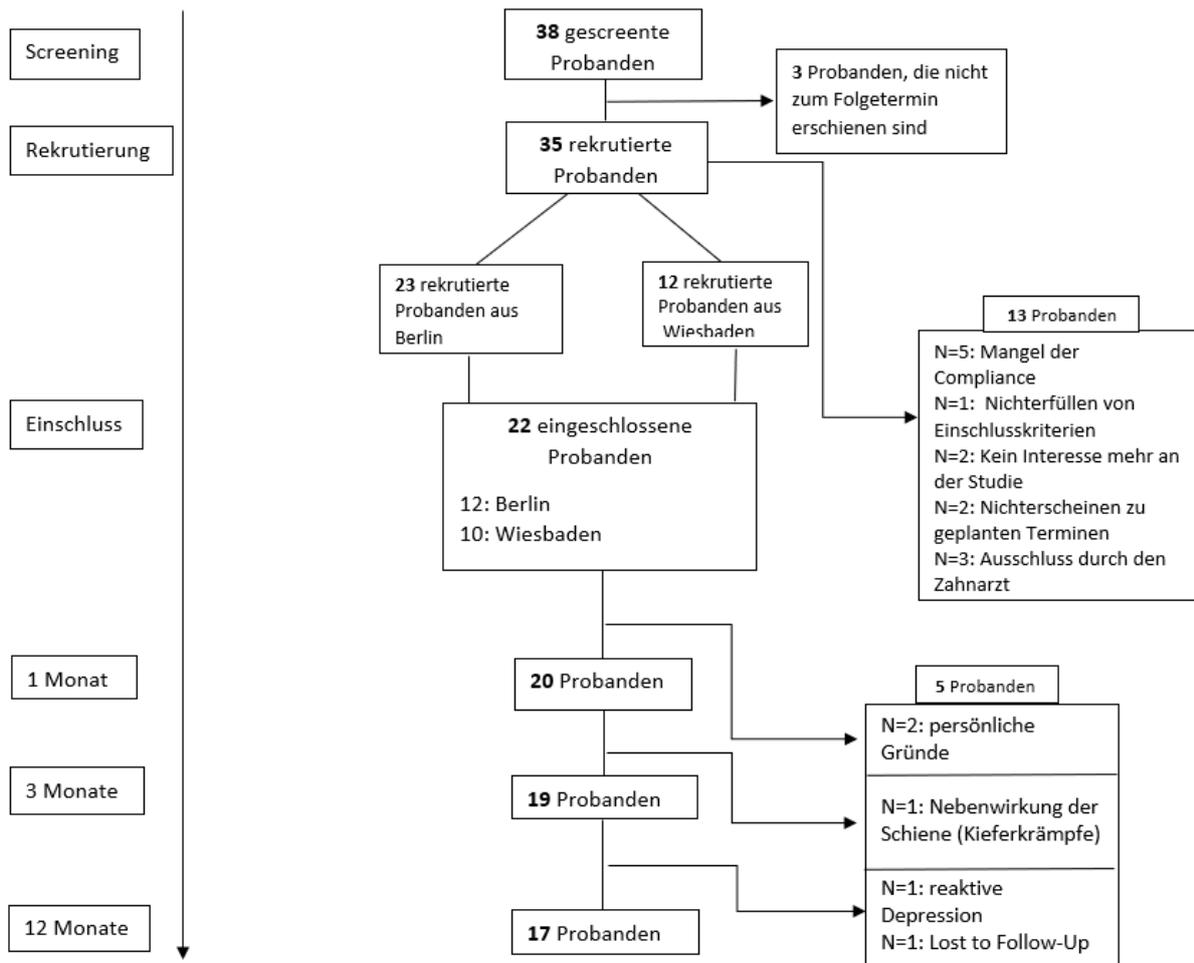


Abbildung 8: Flussdiagramm der Studie

Die Gründe für den fehlenden Einschluss der 10 Probanden können Abb. 8 entnommen werden.

5 weitere Probanden wurden als Drop Outs klassifiziert, da sie die Studie während der Nutzung des zu untersuchenden Medizinproduktes abgebrochen haben. Die Gründe können Abb. 8 entnommen werden.

Von 22 Probanden, die die Schiene erhielten, sind 20 Probanden zur Nachuntersuchungstermin nach einem Monat erschienen.

19 Probanden trugen die Schiene bis zur Nachuntersuchungstermin nach 3 Monaten. Für die statistische Auswertung zum Nachuntersuchungstermin nach 12 Monaten waren nur 17 Probanden auswertbar, da 2 Probanden im Verlauf der Studie nach dem

Nachuntersuchungstermin nach 9 Monaten (eigener Wunsch) und Nachuntersuchungstermin nach 11 Monaten (lost to follow up trotz großer Mühe) diese abgebrochen haben. Die Daten dieser 2 Probanden wurden nur bis zum Nachuntersuchungstermin nach 6 Monaten ausgewertet.

Genauere Angaben sind dem Flussdiagramm auf Seite 39, Abb. 8, zu entnehmen.

### 3.2 Randomisierung

Um eine Verzerrung innerhalb der Studie zu vermeiden, wurden alle Probanden beim Einschlusstermin randomisiert und einer der beiden Gruppen (A mit sofortigem Start oder B als Wartekontrollgruppe) zugeordnet.

Die Gruppe A erhielt die Schiene unmittelbar nach dem Einschluss in die Studie. Aus unterschiedlichen Gründen (Herstellungsdatum, zahnärztliche Sanierungen vor Einschluss) bekamen die Probanden der Gruppe A die Schiene nach ca. 4,7 Wochen (0 - 9 Wochen Wartezeit). Die Wartekontrollgruppe erhielt die Schiene mit 3-monatiger Verzögerung nach ca. 4,5 Monaten erhalten (12 - 26 Wochen Wartezeit).

### 3.3 Demographische und klinische Probandendaten

Im Folgenden werden die demographischen Daten der rekrutierten Probanden, aufgeteilt nach Studienzentrum, dargestellt.

*Tabelle 6: Demographische u klinische Daten der rekrutierten Probanden aus Wiesbaden und Berlin. Mittelwert  $\pm$  SD; (Minimum – Maximum) bzw. Median [25. und 75. Perzentile]*

	Rekrutierte Probanden Wiesbaden n=12	Rekrutierte Probanden Berlin n=23	Gesamt n=35
Alter (in Jahren)	45,6 $\pm$ 18,2 (20 - 67)	41,9 $\pm$ 14,4 (21 - 66)	43,2 $\pm$ 15,6 (20 - 67)
Geschlecht w:m	9:3	20:3	29:6
Gewicht (in kg)	84,3 [80,7 - 103,4]	100,6 [85,6 - 117]	93,1 [83,4 - 113,1]
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	30,8 [28,5 - 33,7]	33,1 [29,9 - 39,8]	32,2 [29,7 - 37,8]
Bauchfett (in %)	41,5 $\pm$ 9,5 (21,6 - 56,2)	45,3 $\pm$ 6,8 (34,4 - 56,5)	44,1 $\pm$ 7,8 (21,6 - 56,5)
Muskelanteil (in %)	25,4 $\pm$ 5,2 (16,8 - 35,6)	24 $\pm$ 2,9 (19,3 - 29,6)	24,5 $\pm$ 3,7 (16,8 - 35,6)
Viszeralfett (in %)	10,7 $\pm$ 5 (5 - 20)	10,6 $\pm$ 3,5 (6 - 19)	10,6 $\pm$ 3,8 (5 - 20)
Bauchumfang (in cm)	102,5 [96,4 - 119,5]	105 [94,7 - 118]	103 [96,3 - 118]

Hüftumfang (in cm)	110,5 [106 - 115,6]	123 [112 - 128,6]	114 [110 - 128]
--------------------	------------------------	----------------------	--------------------

Zur Rekrutierung meldeten sich vorwiegend Frauen. Nur 17% aller Probanden waren Männer. Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Probanden in Wiesbaden von denen in Berlin. Das Patientenkollektiv in Berlin war jünger und bestand mehrheitlich aus Frauen. Sie wogen im Durchschnitt 19% mehr als die aus Wiesbaden und deren BMI-Wert war somit um 2,3 kg/m<sup>2</sup> höher.

Einige Parameter, wie z.B. Viszeralfett wurden aus organisatorischen Gründen nicht vollständig bei allen Probanden dokumentiert und wurden daher nicht weiter in den Ergebnissen berücksichtigt.

In Tabelle 6 werden die detaillierten demographischen und klinischen Angaben nur der eingeschlossenen Probanden dargestellt, die die 3-monatige Tragedauer abgeschlossen haben, da sich die Ergebnisse der Studie auf die eingeschlossenen und nicht alle rekrutierten Probanden beziehen. Von den 22 eingeschlossenen Probanden (siehe Abb.8), haben 19 die vollständige Tragedauer von 3 Monaten abgeschlossen, sodass in der Tabelle nur die Daten dieser 19 Probanden präsentiert werden.

Zusätzlich werden die Gruppe A und B separat gezeigt, um die Grundcharakteristika der Probanden aus den beiden randomisierten Gruppen zu zeigen.

*Tabelle 7: Demographische, klinische und laborchemische Probandendaten (n=19)*

	Eingeschlossene Probanden N=19		Eingeschlossene Probanden
	Gruppe A n=12	Gruppe B n=7	Gesamt n=19
Alter (in Jahren)	43,6 ± 17,8 (20 - 67)	47,7 ± 17,1 (22 - 64)	45,1 ± 17,2 (20 - 67)
Gewicht (in kg)	90,5 [82,7 - 100,5]	83,4 [79,2 - 108,1]	87,9 [81,2 - 100,6]
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	31,6 [29,4 - 34,1]	30,2 [26,6 - 36,2]	31,4 [29 - 34,4]
Gesamtfett	42,4 ± 5,9	43,2 ± 11,3	42,7 ± 8

(in %)	(32,5 - 56,6)	(21,6 - 53,6)	(21,6 - 56,6)
Muskelanteil (in %)	25 ± 2,4 (19,3 - 29,3)	23,8 ± 6 (16,8 - 35,6)	24,6 ± 4 (16,8 - 35,6)
Viszeraalfett (in %)	9,8 ± 4 (5 - 20)	9,3 ± 2,7 (6 - 12)	9,6 ± 3,5 (5 - 20)
Bauchumfang (in cm)	102 [91 - 115,5]	101,2 [96,5 - 105,3]	102 [91 - 105,3]
Hüftumfang (in cm)	113 [109,5 - 117,8]	110 [108 - 129,2]	112 [109 - 120,5]
LDL (in mg/dl)	113,2 ± 31,9 (72 - 180)	107,7 ± 28,8 (72 - 158)	111,2 ± 30,1 (72 - 180)
HDL (in mg/dl)	60 ± 18 (33 - 93)	66,4 ± 18,5 (47 - 92)	62,4 ± 17,9 (33 - 93)
Triglyzeride (in mg/dl)	116 [86 - 287]	72 [65 - 131]	105,5 [71,3 - 144,5]
Blutdruck (syst/dias in mmHg)	130 [113,8 - 148,8] 82,5 [76,3 - 90]	128 [105 - 140] 80 [65 - 100]	130 [110 - 145] 80 [75 - 90]
Herzfrequenz (in Schläge/min)	76,5 ± 13,6 (50 - 103)	77,8 ± 14,2 (59 - 100)	75,4 ± 15,5 (50 - 103)
Blutzucker (in mg/dl)	88,6 ± 15,8 (52 - 117)	88,8 ± 13,7 (72 - 110)	87,3 ± 16,8 (52 - 117)
HbA1C (in %)	5,4 [5,1 - 5,7]	5,5 [5,2 - 5,6]	5,4 [5,1 - 5,7]

Legende: Gruppe A: sofortiger Schienenerhalt, Gruppe B: Wartekontrollgruppe

Die Daten aus der Tabelle 7 zeigen, dass die eingeschlossenen Probanden ein risikoarmes Profil hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse aufwiesen. Man erkennt, dass alle Probanden die typischen Charakteristika für Übergewicht und Adipositas zeigten<sup>66, 147</sup>, die sich durch deutlich erhöhten Bauch- und Hüftumfang als auch den pathologischen BMI-Wert darstellten. Somit wurden die Einschlusskriterien eingehalten. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden der Gruppe A und B bezüglich des Gewichts und Alters.

### 3.3.1 Bisherige Diätversuche und Begleiterkrankungen

Um die bisherigen Diätversuche der Probanden zu quantifizieren, wurden sie gebeten, ihre bisherigen Versuche ihr Gewicht zu reduzieren, mitzuteilen (siehe Kap. 2.2.5.). Die Abbildung 9 zeigt die bisherigen Abnehmversuchen und Jo-Jo-Effekte der eingeschlossenen Probanden.

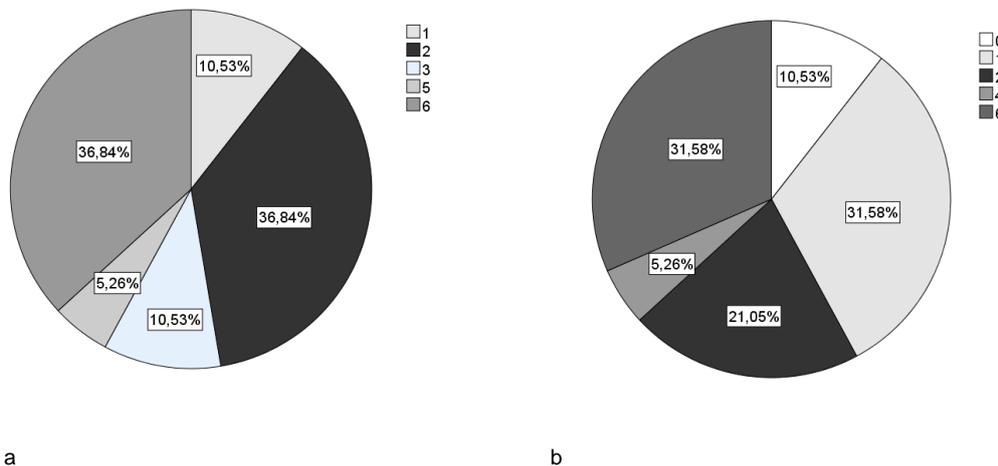


Abbildung 9: Anzahl (a) der bisherigen Abnehmversuchen und (b) des Jo-Jo-Phänomens der Probanden beim Einschluss;  $n=19$

Das Einschlusskriterium für die Studienteilnahme waren mindestens zwei frustrane Diätversuche. Wie aus der Abbildung 9 zu erkennen ist, haben 10,5 % ( $n = 2$ ) der Probanden formal nur ein Diätversuch angegeben. Bei weiteren Fragen zu dem Diätverhalten gaben diese Probanden jedoch insgesamt drei unterschiedliche Diätformen an, was diese Probanden für die Studie klassifizierte.

Im Durchschnitt hatten die Probanden vor Studieneinschluss 3,6 Diätprogramme versucht. Auf die Frage zum Jo-Jo-Effekt, gaben ca. 90% aller Probanden, dass sie das Gewicht nach jeder abgeschlossenen Diät wiedererreicht hatten, bei 31,6% kam der Effekt sogar 6 Mal vor. Das heißt, dass in diese Studie vor allem Probanden eingeschlossen wurden, die im Schnitt 3 frustrane Abnehmversuchen hatten.

Die Probanden hatten neben den kardiovaskulären Risikofaktoren noch zusätzliche Begleiterkrankungen, von denen die häufigsten und klinisch relevanten in Tabelle 8 aufgelistet sind. Es werden die Angaben der 19 eingeschlossenen Probanden analog zu der Tabelle 8 präsentiert.

Tabelle 8: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Probanden, (n=19)

Parameter		Häufigkeit (Prozent)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Metabolisches Syndrom	7 (36,8)
	Diabetes mellitus	1 (5,3)
	Arterieller Hypertonus	7 (31,6)
	Hyperlipidämie	5 (31,3)
	Nikotinabusus aktuell	5 (26,3)
Orthopädische Erkrankungen		3 (16,7)
Begleiterkrankungen	Reflux	6 (31,6)
Medikamente	Einnahme mindestens eines Medikamentes	12 (63,2)
Positive Familienanamnese hinsichtlich Adipositas		7 (36,8)

Zu den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren zählten: arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom und Hyperlipidämie. Weitere Begleiterkrankungen waren Leberverfettung, WPW-Syndrom, Z. n. Hashimoto-Thyreoiditis, Heberdenarthrose, Knie-TEP, Reflux-Krankheit, Gonarthrose. Zu der vorbestehenden Medikation gehörten: AT1 und 2-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer,  $\beta$ -Blocker, Antikonzeptionsmittel, Simvastatin, Medikamente für den Schilddrüsenstoffwechsel und Schmerzmittel wie Ibuprofen, ASS und Opioide. Nur 5 von 19 Probanden waren ohne Vorerkrankung und nahmen bis auf Antikonzeptionsmittel keine Medikamente ein.

Damit zeigt sich, dass die Probanden ein Standardkollektiv für Studien darstellen.

### 3.4 Sozioökonomischer Status

Um den sozioökonomischen Status zu quantifizieren, wurden die Probanden zu ihrem Schulabschluss, Berufsstatus und Einkommen befragt. Weiterhin wurde nach Aspekten zur familiären Situation, Erwerbstatus und Versicherungsform gefragt. Diese sind in der Abbildung 10 graphisch dargestellt.

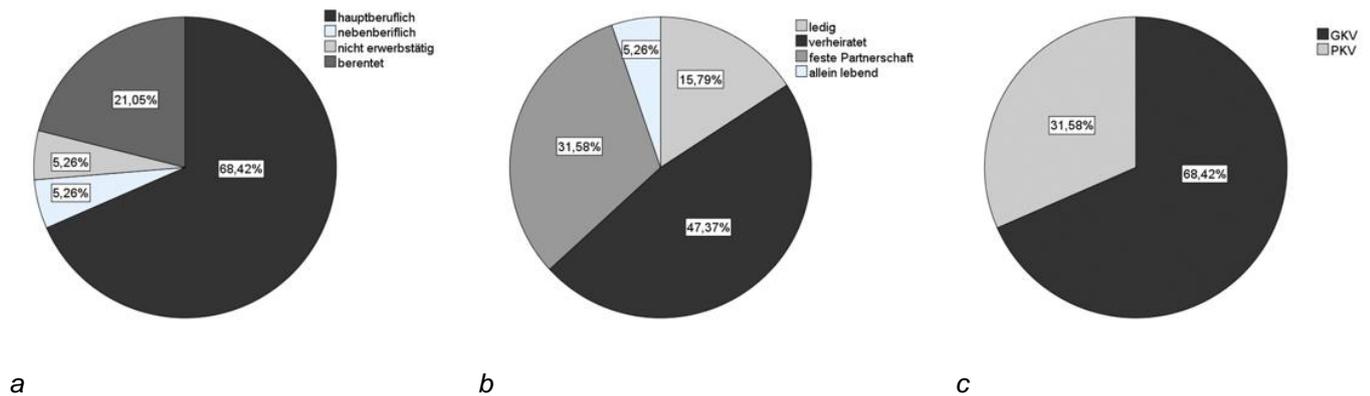


Abbildung 10: (a) Erwerbsstatus, (b) Familienstand, (c) Versicherungsstatus der Probanden beim Einschluss in die Studie, n=19

Aus den Graphiken ist zu erkennen, dass fast 70% der Probanden hauptberuflich aktiv und gesetzlich versichert waren und fast 50% in einer Ehe lebten. Nur ein Proband war alleinlebend. Im Vergleich liegt die Erwerbsquote deutschlandweit bei 52,8% für das Jahr 2016 <sup>148</sup>. Laut Mikrozensus für das Jahr 2011 war 87,5% der Deutschen gesetzlich versichert <sup>149</sup> und 69,5% im Jahr 2016 verheiratet <sup>150</sup>. Dies zeigt, dass die Probanden ein höheres soziales Niveau als der bundesweite Durchschnitt aufwiesen.

Der niedrigste berufsbildende *Schulabschluss* der Probanden war die Fachhochschulreife. Das *Nettoeinkommen aller Verdienenden* betrug durchschnittlich 4000 Euro (1500 - 5000 Euro). In der Betrachtung des *Berufsstatus* ergab sich bei fast 80% der in die Studie eingeschlossenen Probanden ein hoher sozioökonomischer Status.

Somit handelte es sich bei dem hier beschriebenen Kollektiv nicht um den durchschnittlichen sozioökonomischen Status der Deutschen, nach welchem (Stand 2013) 60% dem mittleren und nur 20% der Bevölkerung dem hohen sozioökonomischen Status gehören <sup>141</sup>.

### 3.5 Beleg der Wirksamkeit anhand der Gewichtsverläufe zwischen den Gruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Wirksamkeitsnachweis der Schiene dargestellt. Es wird gezeigt, dass das Schientragen und nicht die Studienteilnahme zur Gewichtsreduktion führt.

Um die Wirksamkeit des hier zu untersuchenden Medizinproduktes zu prüfen, wurde der Gewichtsverlauf zwischen den Gruppen verglichen. Hierzu wurden die Probanden

in Gruppe A (sofortiger Schienenerhalt, durchschnittlich 4,7 Wochen) und Gruppe B (Wartekontrollgruppe, durchschnittlich 4,5 Monate) randomisiert.

Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde für die Gruppe A der Gewichtsverlauf für den Zeitraum der Schienentragedauer von 3 Monaten gewählt (Erhalt der Schiene – Nachuntersuchungstermin nach 3 Monaten) und mit dem Gewichtsverlauf der Gruppe B im gleichen Zeitraum verglichen. Die Gruppe B stellte die Wartekontrollgruppe für die Gruppe A mit einer Wartezeit im Durchschnitt von 3 Monaten. Die genauen Daten sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

*Tabelle 9: Prozentuale Gewichtsabnahme der Gruppe A während der Schienentragedauer versus prozentuale Gewichtszunahme der Gruppe B im gleichen Zeitraum nach Studieneinschluss (vor dem Erhalt der Schiene)*

Parameter	Median, [25. Und 75. Perzentile]
Prozentuale Gewichtsabnahme der Gruppe A zwischen Erhalt der Schiene und FU – Termin nach 3 Monaten	- 3,2 [(-4,8) - (-1)]
Prozentuale Gewichtszunahme der Wartekontrollgruppe = Gruppe B, von Einschluss in die Studie bis zum Erhalt der Schiene	+1,6 [(-0,1) - 2,1]
Signifikanzniveau zwischen Gewichtsverlauf der Gruppe A während der Schienentragedauer und der Gruppe B vor dem Erhalt der Schiene (p-Wert)	0,022

Wie der Tabelle 9 zu entnehmen ist, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gewichtsverläufen zwischen der Gruppe, die die Schiene getragen hat und der Wartekontrollgruppe, die in der gleichen Zeit die Schiene nicht getragen hat ( $p = 0,022$ ). Das heißt, dass die alleinige Tatsache, an dem Programm teilzunehmen, keine Auswirkung auf den Gewichtsverlauf hatte. Das ist in der Abbildung 11 graphisch zur Verdeutlichung dargestellt.

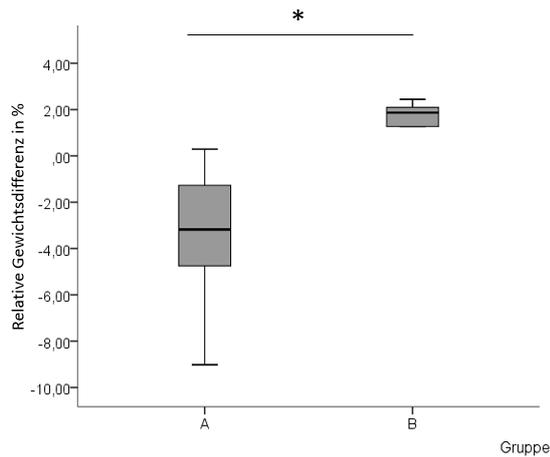


Abbildung 11: Prozentuale Gewichts­differenz der Gruppe A (n=12) von Studienbeginn bis Kontrolltermin nach 3 Monaten im Vergleich zu der prozentualen Gewichts­differenz der Wartekontrollgruppe (Gruppe B, n=7), vom Einschluss in die Studie bis zum Erhalt der Schiene

Durch die hier präsentierten Ergebnisse zeigt sich, dass die alleinige Teilnahme an dem Programm bzw. der Studie keinen Einfluss auf die Gewichtsreduktion hatte. Das ist der erste Hinweis auf die Wirksamkeit der Schiene.

### 3.6 Intraindividuelle Gewichtsverlauf vor dem Schienentragen im Vergleich zu der Zeit mit der Schiene

Um die Wirksamkeit des Medizinproduktes auf die Gewichtsreduktion weiter zu belegen, wurde die individuelle relative Gewichts­differenz der Probanden pro Zeiteinheit vor dem Schienenerhalt mit der während des Schienentragens verglichen. Es wurde der intraindividuelle Gewichtsverlauf während der Zeit vor dem Schienenerhalt mit dem unmittelbar im ersten Monat der Schienennutzung verglichen. Dies wurde für alle Probanden (Gruppe A + B) quantifiziert.

Aufgrund der unterschiedlichen Wartezeiten auf die Schiene (Gruppe A: Wartezeit ca. 4,7 Wochen; Wartekontrollgruppe B: Wartezeit ca. 4,5 Monate), wurde die Gewichts­differenz auf eine Zeiteinheit von einem Monat normiert. Es wurde die prozentuale Gewichts­differenz der Probanden der Gruppe A und Gruppe B vor dem Schienenerhalt mit der während des Tragens der Schiene verglichen.

Tabelle 10: Relative Gewichts­differenz in Abhängigkeit von der Gruppe während der Beobachtungszeit vor dem Schienenerhalt bzw. nach einem Monat der Schienennutzung (normiert auf relative Gewichts­differenz pro Monat)

Parameter	Gruppe A n=13	Gruppe B n=7
Prozentuale Gewichts­differenz vor dem Erhalt der Schiene/Monat	+0,44 [-0,74 - 1,27]	+0,4 [-0,02 - 0,6]
Prozentuale Gewichts­differenz während des ersten Monats der Schienentragedauer	-1,5 [-2,6 - (-0,4)]	-1 [-1,8 - (-0,4)]
Signifikanzniveau zwischen der Gewichts­differenz vor dem Erhalt der Schiene/Monat und der Gewichts­differenz während des ersten Monats der Schienentragedauer (p-Wert)	0,039	0,06

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gewichts­differenz in der Zeit vor und nach Erhalt der Schiene innerhalb der Gruppe A. In der Gruppe B wurde das Signifikanzniveau gerade verpasst. Dem lag am ehesten eine kleine Fallzahl dieser Subgruppe (n = 7) zugrunde. Die genauen Werte sind in der Tabelle 10 und Abb. 12 dargestellt.

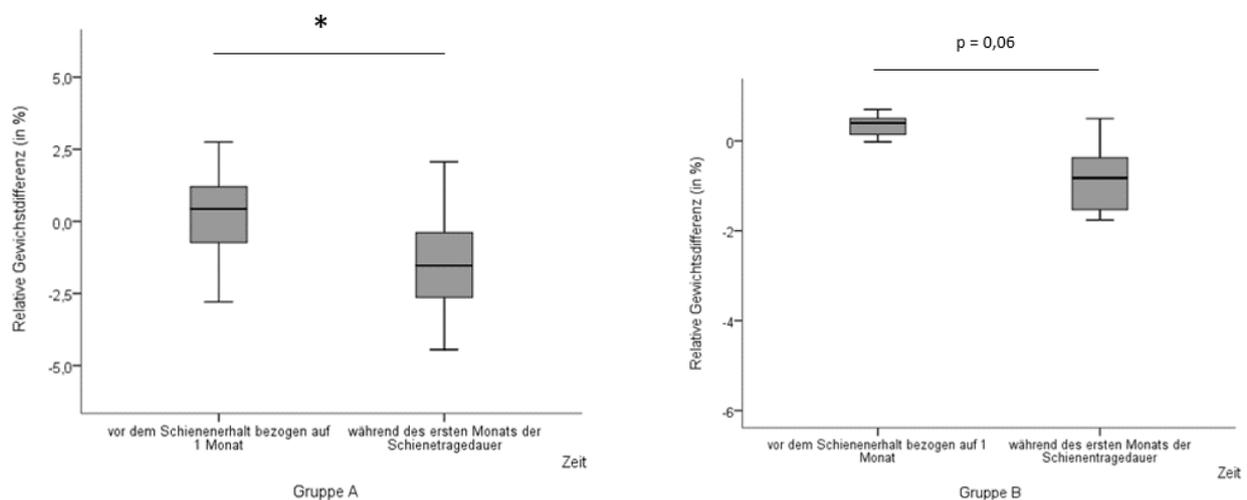


Abbildung 12: Prozentuale Gewichts­differenz der Probanden der Gruppe A (n=13) bzw. Gruppe B (n=7) während der Beobachtungszeit vor dem Schienenerhalt bzw. während des ersten Monats der Schienennutzung, (normiert auf relative Gewichts­differenz pro Monat)

Bei der Betrachtung aller Probanden (siehe Tabelle 11 und Abb. 13) zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,006) in der Gewichts­differenz in der Zeit vor und nach

Erhalt der Schiene. Dies belegte erneut, dass das Essen mit der Schiene, und nicht die Teilnahme an unserem Programm an sich, ursächlich für die Gewichtsreduktion war.

Tabelle 11: Intraindividuelle Gewichts­differenz aller Probanden vor dem Erhalt der Schiene bezogen auf einen Monat im Vergleich zum ersten Monat der Schienentragedauer (n=20)

Parameter	Median, [25. Und 75. Perzentile]
Prozentuale Gewichts­differenz vor dem Erhalt der Schiene bezogen auf einen Monat	+0,41 [(-0,34) - 1,1]
Prozentuale Gewichts­differenz während des ersten Monats des Schienentragens	-1,4 [(-2,6) - (-0,4)]
Signifikanzniveau zwischen der Gewichts­differenz vor dem Erhalt der Schiene bezogen auf einen Monat und der Gewichts­differenz während des ersten Monats der Schienentragedauer (p-Wert)	0,006

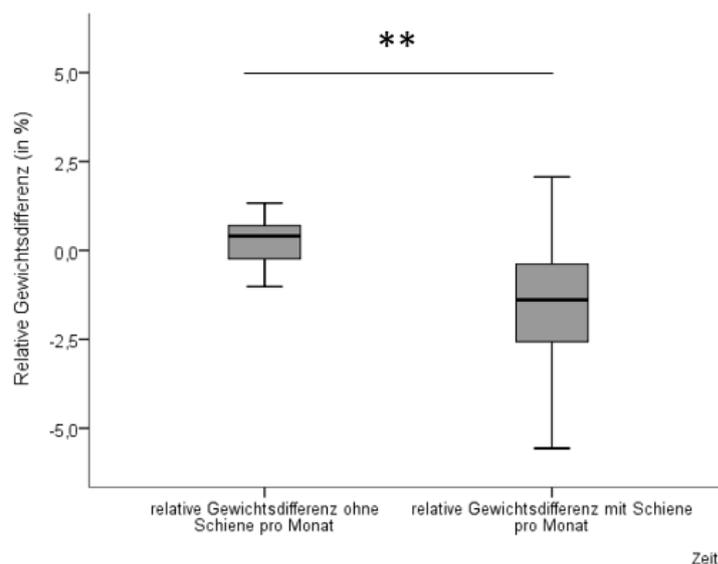


Abbildung 13: Individuelle relative Gewichts­differenz aller Probanden in dem Zeitraum vor dem Schienenerhalt (4,7 Wochen (für Gruppe A) bzw. 4,5 Monaten (für Gruppe B), n=20) im Vergleich zur relativen Gewichts­differenz während des ersten Monats der Schienentragedauer (normiert auf relative Gewichts­differenz pro Monat)

Im Kapitel 3.5. und 3.6. wurden die Gewichtsverläufe im Gruppenvergleich sowie im longitudinalen intraindividuellen Vergleich gezeigt. Beide belegen, dass ursächlich das Tragen der Schiene, und nicht die Teilnahme an dem Programm selbst, zur Gewichtsreduktion führte.

### 3.7 Unmittelbare Gewichtsreduktion nach 3 Monaten der Schienennutzung

Nachdem im Kapitel 3.5. und 3.6. anhand der intra- und interindividuellen Gewichtsverläufe belegt wurde, dass die Zahnschiene ursächlich zur Gewichtsreduktion führte, werden als nächstes die sekundären Endpunkte, die Gewichtsreduktion aller 19 Probanden sowie die Verbesserung der adipositas-assoziierten Parameter über den gesamten Schienentragedauer von drei Monaten quantifiziert.

Zunächst sollte beurteilt werden, ob die Probanden die Schiene während der 3 Monaten regelmäßig trugen. Diese Auswertung leitete sich aus der Pilotstudie <sup>138</sup> ab, wonach die Länge der Tragedauer einen Einfluss auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion hatte.

Bei der Auswertung der aktuellen Studie zeigte sich, dass 74 % der Probanden in dem 3-monatigen protokollgemäß vorgesehenen Zeitraum die Zahnschiene tatsächlich regelmäßig über insgesamt 9 Wochen trugen. Der Rest (26 %) nutzte die Schiene lediglich zwischen 4 und 9 Wochen (siehe hier die Dissertation von Pia Hüttemann, Kapitel 5.4.). Wie in der Tabelle 12 und Abb. 14 dargestellt, führte die Schienennutzung von drei Monaten zu einem hochsignifikanten Gewichtsverlust ( $p = 0,003$ ). Bei 84,2 % der Probanden wurde das Gewicht innerhalb der Tragedauer im Median um 2,7 % des Ausgangsgewichts [-4,6 % - (-0,8 %)] und den BMI um 2,7 % [-4,9 % - (-0,8 %)] reduziert. Bereits nach einem Monat fand eine signifikante Gewichtsabnahme (siehe Kapitel 3.5. und 3.6.) statt.

*Tabelle 12: Gewichts- und BMI-Änderung während der 3-monatigen Tragedauer der Schiene, n=19, Median, [25. und 75. Perzentil], Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min – Max)*

Parameter	Einschluss	FU nach 1 Monat	FU nach 3 Monat
<b>Gewicht</b> (in kg)	89,4 [81,1-106,3]	86,4 [81,1 - 104,8]	86,2 [77,7 - 100,5]
Differenz zum Zeitpunkt des Einschlusses (in kg)		-1,5 [-2,6 - (-0,4)]	-2,7 [-4,6 - (-0,8)]
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p-Wert)		0.006	0.003
<b>BMI</b> (in kg/m <sup>2</sup> )	31,6 [28,8 - 35,4]	31 [28,6 - 35]	30,2 [27,2 - 34]
Differenz zum Zeitpunkt des Einschlusses (in kg/m <sup>2</sup> )		-1,4 [-2,6 - (-0,4)]	-2,7 [-4,9 - (-0,8)]

Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p-Wert)	0,006	0,004
--	-------	-------

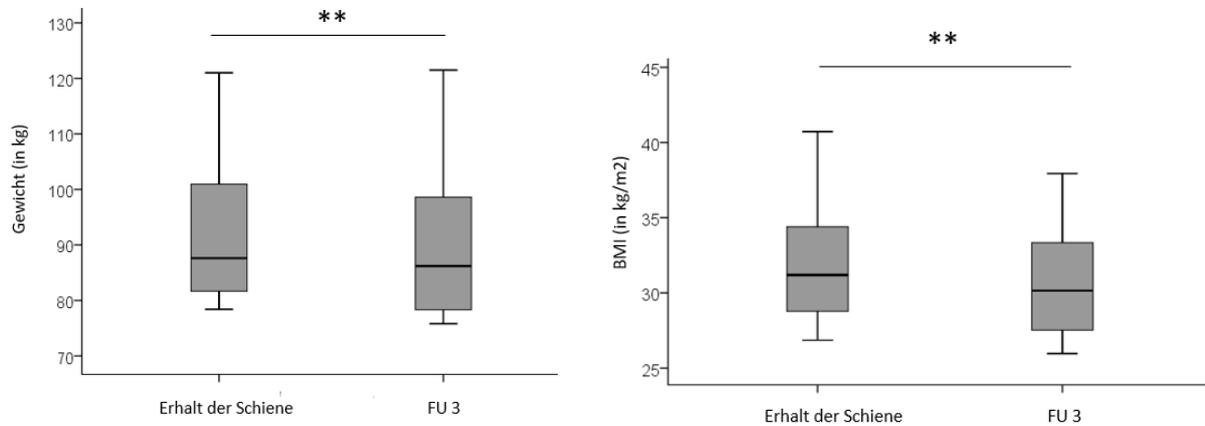


Abbildung 14: Gewichts- und BMI-Änderung aller Probanden (n=19) nach 3 Monaten des Schienentragens, vor dem Zeitpunkt des Schienenerhalts bis zur Schienenabgabe

Somit führte das Schienentragen über 3 Monate zu einer hochsignifikanten Gewichtsreduktion von fast 3 kg.

In der Abbildung 15 sind die individuellen Gewichtsverläufe zum besseren Nachvollziehen der Änderungen dargestellt. Aufgrund der kleinen Fallzahl war eine individuelle Darstellung der Gewichtsverläufe möglich.

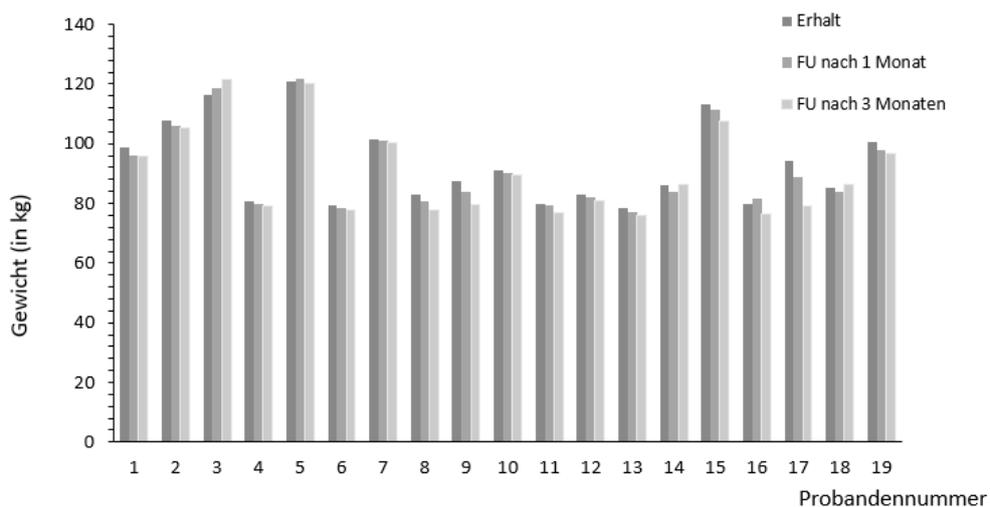


Abbildung 15: Individuelle Gewichtsverläufe aller Probanden (n=19) während der 3-monatigen Schienentragedauer

Nach einem Monat des Tragens der Zahnschiene wurde bei 16 der 19 Probanden das Gewicht reduziert (siehe Abbildung 16). Die größte absolute Gewichtsabnahme betrug 5,25 kg, die kleinste 0,3 kg. Obwohl die Probandin mit der größten Gewichtsabnahme die Schiene insgesamt nur 4 Wochen trug und sich anschließend weigerte diese weiter zu tragen, nahm sie weiterhin kontinuierlich schnell ab.

Die Personen, die während des Schientragens an Gewicht zugenommen haben, waren Frauen im Alter von 20 bis 27 Jahren. Eine von ihnen nahm bis zum Termin nach 3 Monaten kontinuierlich um 5,2 kg zu, obwohl sie die Schiene regelmäßig trug. Diese Probandin unterzog sich später einer Magenverkleinerung. Somit wird deutlich, dass sie ein völlig anderes Verhaltensmuster aufwies als alle anderen Probanden und die Schiene bei ihr nicht funktionierte. Die zwei anderen nahmen lediglich im ersten Monat ab und danach bis zum Ende des Schientragens kontinuierlich zu und müssen als Non-Responder bewertet werden.

Dies zeigt, dass trotz der Durchführung des Screenings auf pathologische Essverhaltensmuster mithilfe des Fragebogens (siehe Kapitel 2.2.5.), nicht alle Probanden entdeckt werden konnten, für die die Schiene nicht wirkte. Auffällig war deren junges Alter.

Wie anhand der folgenden Abbildung 16 zu sehen ist, haben 13 Probanden einen Gewichtsverlust von  $< 5\%$ , zwei weitere Probanden von  $> 5\%$  und ein Proband von  $> 15\%$  des Ausgangsgewichts in 3 Monaten erreicht.

In der Graphik wird die 5% - Linie markiert, da ein Gewichtsverlust von über 5% als die gewünschte Gewichtsreduktion definiert ist (siehe Kapitel 1.4.).

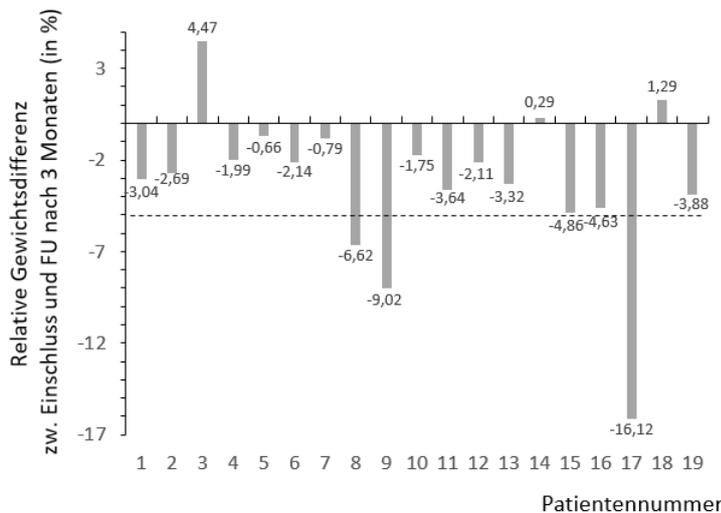


Abbildung 16: Individuelle prozentuale Gewichtsänderung aller Probanden (n=19) während der Schienentragedauer (vom Schienenerhalt bis Schienenabgabe)

Der durchschnittliche Wert der Gewichtsreduktion nach 3 Monaten der Schienennutzung aller Probanden lag bei -1,5% [-2,6% - (-0,4%)]. Auffällig war die Gewichtsreduktion der Probandin, deren Gewichtsverlust nach 3 Monaten bei -16,12% lag. Es handelt sich hier um die gleiche Probandin, die nach einem Monat Schienennutzung die maximale relative Gewichtsabnahme von 5,57% erreicht hat. Wie oben schon erwähnt, trug die Probandin die Schiene insgesamt nur 4 Wochen und wie in der Abbildung 16 zu sehen ist, nahm sie bis zum 3 Monat kontinuierlich ab.

Es wird deutlich, dass es sich bei den meisten Probanden um eine moderate Gewichtsabnahme handelte, was als Gewichtsverlust von bis zu 10% des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 bis 12 Monaten definiert ist und laut Studien mit einem gesundheitlichen Benefit einhergeht. Im Gegensatz zu den anderen Studien wurde das Gewicht in unserer Studie in einem deutlich kürzeren Zeitraum, schon nach 3-monatigen Schienentragedauer, reduziert.

### 3.8 Veränderung der prozentualen Körperzusammensetzung

Um den Einfluss der Gewichtsreduktion auf die Veränderung der Körperzusammensetzung (Gesamtfett-, Muskel- und Visceralfettanteil) zu untersuchen, wurde bei Untersuchungsterminen der prozentuale Muskelanteil,

Gesamt- und Viszeralfettanteil, die durch die Bioimpedanzanalyse erfasst wurden, gemessen.

Die genauen Werte sind in der Tabelle 13 dargestellt.

*Tabelle 13: Werte der Bioimpedanzanalyse der Probanden während der 3-monatigen Schienentragedauer, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (in %) (Min – Max)*

Parameter	Aushändigen der Schiene	FU nach 1 Monat	FU nach 3 Monaten
<b>Gesamtfettanteil</b>	45,4 $\pm$ 5,3 (36,6 - 54,6)	45 $\pm$ 5,8 (35,5 - 54,9)	44,5 $\pm$ 6,6 (34,4 - 57,1)
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts		-0,7 $\pm$ 3,3 (-6 - 8)	-1,9 $\pm$ 5,3 (-8,7 - 14,1)
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,211	0,061
<b>Muskelanteil</b>	24,1 $\pm$ 2,3 (20,4 - 28,1)	24,4 $\pm$ 2,4 (20,3 - 28,8)	24,5 $\pm$ 2,9 (19,2 - 29,3)
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts		0,7 $\pm$ 4,7 (-11 - 11,5)	-0,4 $\pm$ 9,9 (-36,6 - 8,4)
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,340	0,097
<b>Viszeralfettanteil</b>	9,3 $\pm$ 2 (7 - 13)	8,9 $\pm$ 2 (6 - 12)	8,9 $\pm$ 2 (6 - 12)
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts		-3,6 $\pm$ 5,5 (-14,3 - 0)	-4,3 $\pm$ 5,8 (-14,3 - 0)
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,046	0,046

Während der Studie wurde die Körperzusammensetzung der Probanden an 6 Terminen gemessen. Aus organisatorischen Gründen wurden nicht bei jeder Visite die Werte über die BIAS-Waage berechnet, sodass sich die dargestellten Werte nicht auf alle 19 Probanden, sondern auf 10 beziehen. Wie in der Tabelle 13 dargestellt, zeigte nur das Viszeralfett eine signifikante prozentuale Abnahme während der dreimonatigen Tragedauer ( $p = 0,046$ ). Im Fall des Muskelanteils gab es keinen signifikanten Unterschied, die Veränderung des Gesamtfettes hat das Signifikanzniveau gerade verpasst ( $p = 0,061$ ). Die Probanden haben während der ganzen Studie keine zusätzliche Sportaktivität getrieben.

Während der 3-monatigen Schienentragedauer nahm der Fettanteil über diese Zeit ab und der Muskelanteil prozentual zu, was eine erwünschte Wirkung war. Da wir nicht

über Daten aller Probanden verfügen, konnte wahrscheinlich deswegen keine signifikante Veränderung im Falle des Gesamtfettanteils erreicht werden.

### 3.8.1 Bauch- und Hüftumfangsänderung nach 3 Monaten der Schienentragedauer

Um den Einfluss der Gewichtsreduktion auf den Bauch- und Hüftumfang zu erfassen, welche mit kardiovaskulärem Risiko einhergehen, wurden diese regelmäßig bei den Untersuchungsterminen (siehe Tabelle 4: Visitenplan für die prospektive Studie , Seite 34) gemessen. Die Werte sind in der Tabelle 14 dargestellt.

*Tabelle 14: Verlauf des Bauch- und Hüftumfanges über 3 Monate Tragedauer, Median, [25. und 75. Perzentil]*

Parameter	Ausgangswert	FU nach 1 Monat	FU nach 3 Monaten
<b>Bauchumfang</b> (in cm)	99,6 [92,3 - 108,5]	98 [92 - 108]	96 [94 - 106,1]
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (in cm)		-1 [-3 - 2,9]	-2 [-4,2 - 2,2]
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,795	0,266
<b>Hüftumfang</b> (in cm)	113 [109,5 - 120,5]	112 [109 - 119]	113,5 [103 - 117]
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (in cm)		-0,9 [-1,8 - 0]	-0,9 [-4,5 - 0,9]
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,144	0,092

Aufgrund der besonders in Berlin nicht konsistenten und nicht plausiblen Messwerte des Bauch- und Hüftumfanges, die in Abbildung 17 zu sehen sind, konnten diese nicht für eine sinnvolle Auswertung herangezogen werden. Die Daten der Plausibilitätskontrolle zeigten, dass die Messung stark untersucherabhängig war.

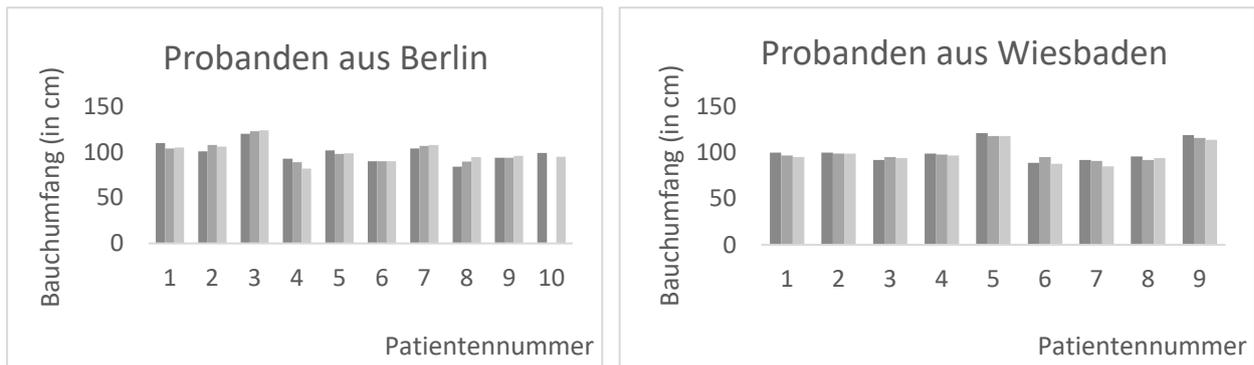


Abbildung 17: Individuelle Bauchumfangveränderung vom Zeitpunkt des Schienenerhalts bis zur Schienenabgabe in Abhängigkeit vom Studienzentrum, n=19

Obwohl in beiden Studienzentren die Probanden vergleichbar an Gewicht verloren haben (siehe Kapitel 3.9.), verringerte sich nur in Wiesbaden der Bauchumfang analog zur Gewichtsreduktion (Wiesbaden: bei 88,9%, Berlin bei 50%).

### 3.9 Gewichtsreduktion in Abhängigkeit von dem Studienzentrum

Um zu zeigen, ob unterschiedliche Probandenkollektive in den unterschiedlichen Studienzentren rekrutiert wurden bzw. die Teilnahme der Probanden in einem der Studienzentren einen Einfluss auf die Gewichtsreduktion hatte, wurden sowohl Ausgangswerte wie auch Gewichtsverläufe in Abhängigkeit vom Studienzentrum quantifiziert.

Tabelle 15: Absolute Gewichtsreduktion aller Probanden zwischen Erhalt der Schiene und Schienenabgabe in Abhängigkeit vom Studienzentrum

Zeitpunkt	Berlin n=10	Wiesbaden n=9	p-Wert
Ausgangswert	95 [82,5 - 110,1] kg	85,1 [79,8 - 97,5] kg	#
Einbehalt der Schiene	92,7 [78,6 - 108,9] kg	81,1 [76,5 - 91,5] kg	#
p - Wert	0,047	0,021	

Legende: Median, [25. und 75. Perzentil], #=nicht berechnet (siehe Text)

Die Ausgangsgewichte der Probanden, die in Berlin teilnahmen waren höher als die der Probanden aus Wiesbaden. Die Gewichtsabnahme zwischen dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses und des Schieneneinhalts war sowohl in Berlin ( $p = 0,047$ ) als auch in Wiesbaden ( $p = 0,021$ ) signifikant, was der Tabelle 15 zu entnehmen ist. Um

die signifikante, auf das Studienzentrum bezogene Gewichtsreduktion optisch zu verdeutlichen, wird sie in der Abbildung 18 graphisch dargestellt.

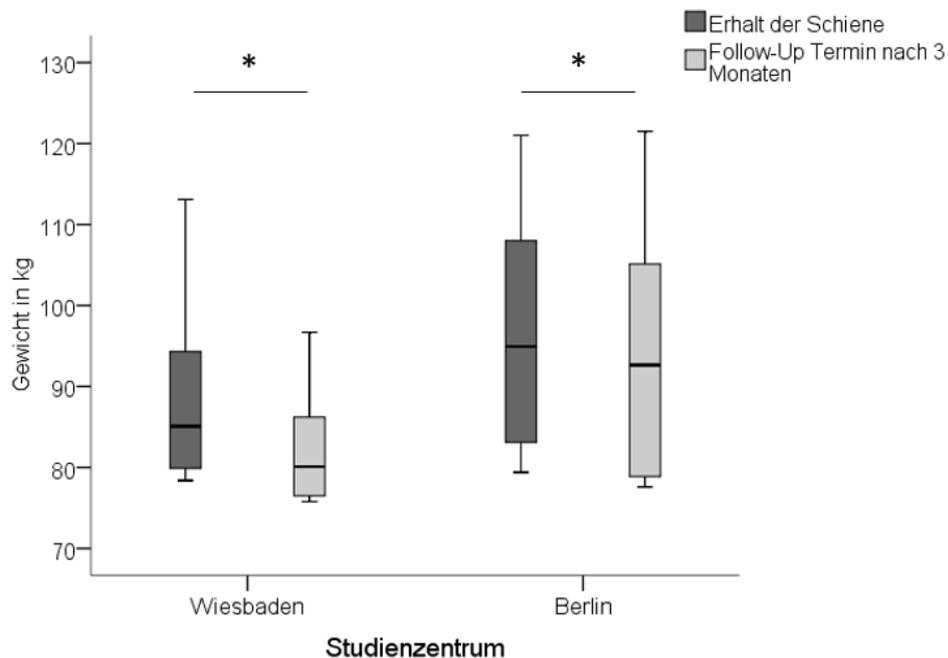


Abbildung 18: Absolute Gewichtsänderung aller Probanden zwischen Erhalt der Schiene und Schienenabgabe in Abhängigkeit vom Studienzentrum, n=19

Somit verhielt sich die Gewichtsreduktion unabhängig vom Studienzentrum. Auf das Signifikanzniveau zwischen den Studienzentren zum jeweiligen Zeitpunkt wurde nicht weiter eingegangen, da es für die Fragestellung nicht relevant war und um eine Alfa-Fehler Inflation, die Erhöhung der Alfa-Fehler-Wahrscheinlichkeit durch multiple Testung zu vermeiden.

### 3.10 Persistierende Gewichtsreduktion nach 12 Monaten

Da wir die Hypothese stellten, dass über einen Lerneffekt eine persistierenden Gewichtsreduktion erreicht werden konnte, wurden die Probanden nach Schieneneinbehalt weiter nachbeobachtet und untersucht, um den primären Endpunkt, die persistierende Gewichtsreduktion nach 12 Monaten, quantifizieren zu können.

In der Tabelle 16 sind die Werte der Gewichts- und BMI-Verläufe beim Schienenerhalt und Nachbeobachtungsuntersuchung nach insgesamt 12 Monaten dargestellt.

Tabelle 16: Signifikante Parameter zum primären Endpunkt der Probanden, die die Studie abgeschlossen haben, (n=17) Median, [25. und 75. Perzentil],

Parameter	Einschluss	FU nach 12 Monaten
<b>Gewicht</b> (in kg)	<b>89,4</b> [81,1 - 106,3]	<b>83,5</b> [76,3 - 103,4]
Differenz zum Schienenerhalt (in kg)		-2,2 [-4,9 - (-0,5)]
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p-Wert)		0.023
<b>BMI</b> (in kg/m <sup>2</sup> )	<b>31,6</b> [28,8 - 35,4]	<b>30,1</b> [26,4 - 34]
Differenz zu Schienenerhalt (in kg)		-2,2 [-5 - (-0,5)]
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p-Wert)		0,019

Wie aus der Tabelle 16 zu ersehen ist, haben die Probanden nach Schieneneinbehalt, über die Nachbeobachtungszeit, nach 12 Monaten der Teilnahme an der Studie an Gewicht verloren.

In der Abbildung 19 wird graphisch der Gewichtsverlauf der Probanden vom Einschluss in die Studie bis zum Untersuchungstermin nach 12 Monaten mit den jeweiligen Signifikanzniveaus dargestellt, um ein Überblick von den Gewichtsverläufen der gesamten Studie, insbesondere während der Tragedauer im Vergleich zur Nachbeobachtung ohne Schiene, zu verschaffen.

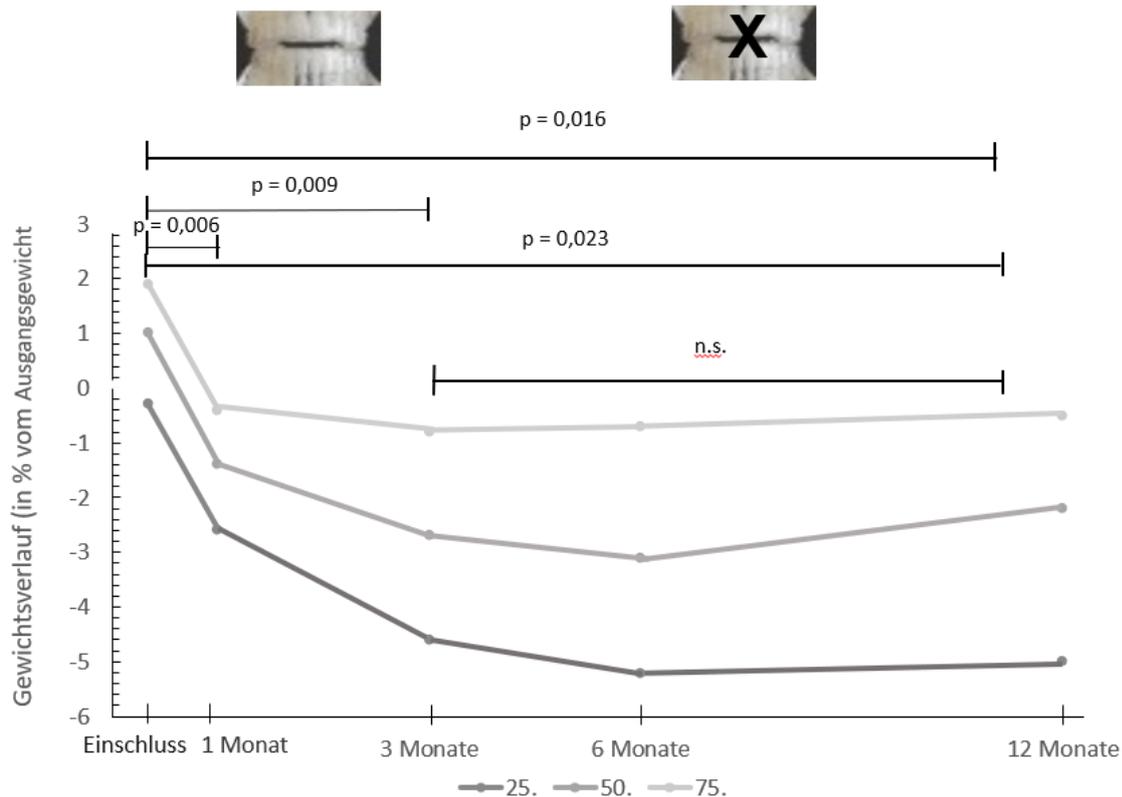


Abbildung 19: Gewichtsverlauf der Probanden vom Einschluss bis zum FU-Termin nach 12 Monaten mit jeweiligen Signifikanzen, 25., 50. und 75. Perzentile

Von 17 Probanden (siehe Flowchart auf Seite 39) haben in den 12 Monaten 82,4 % Gewicht verloren. Der BMI-Wert verringerte sich nach 12 Monaten um 4,7 %. Im Gegensatz zu evidenzbasierten Studien, erfolgte die Gewichtsreduktion ohne Jo-Jo-Effekt. Das bedeutet, dass die Schiene eine Alternative für die bisherigen Gewichtsprogramme darstellt.

Mittels Friedman-ANOVA-Analyse konnten signifikante Unterschiede der Variablen zu mehreren Zeitpunkten (vom Einschluss in die Studie bis zum Nachbeobachtungstermin nach 12 Monaten ( $p = 0,016$ )) gezeigt werden.

23,5 % der Probanden haben im Laufe der 12 Monate über 5 % ihres Ausgangsgewichts verloren und 58,8 % Probanden verloren weniger als 5 % ihres Gewichts vor dem Einschluss in die Studie. Der relative Gewichtsverlust variierte zwischen -0,6 % und -14,08 % des individuellen Ausgangsgewichts. Wie bereits im Kapitel 3.7. beschrieben, war die Probandin mit der ausgeprägtesten Gewichtszunahme (+7,31 %) eine von den drei Probanden, die während der 12

Monate zugenommen haben, die sich letztendlich einer Magenverkleinerung unterzog (siehe Kapitel 3.7.) Die genauen Werte sind der Abbildung 20 zu entnehmen.

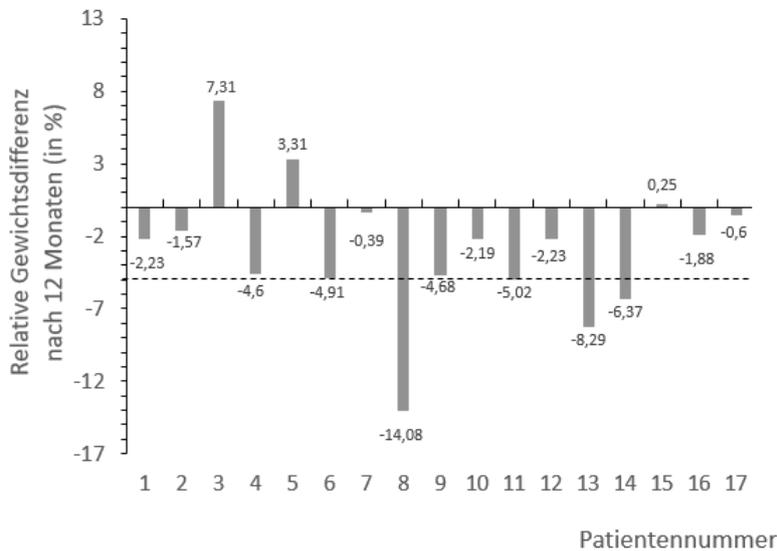


Abbildung 20: Relative Gewichtsänderung der Probanden nach 12 Monaten, n=17

Es wird deutlich, dass die Mehrheit der Probanden über die Tragedauer der Zahnschiene hinaus an Gewicht verloren haben (siehe Abb. 19). Somit wird die Hypothese über die persistierende Gewichtsreduktion des Medizinproduktes über 12 Monate belegt.

### 3.11 Persistierende Gewichtsreduktion

Bei den Untersuchungsterminen wurden die Parameter Gewicht, BMI und Körperzusammensetzung in der Nachbeobachtungszeit nach Einbehalt der Schiene gemessen, um ihre Änderungen quantifizieren zu können.

Die Werte der Parameter Gewicht und BMI von dem Zeitpunkt der Einbehalt der Schiene nach 3-monatiger Tragedauer über die nachfolgenden 9 Monaten bis zum letzten Nachbeobachtungstermin nach 12 Monaten blieben gleich (p = 0,906 bzw. 0,925). Die genauen Werte sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Veränderung der Gewichts- und BMI-Werte zwischen Schienenabgabe nach 3-monatiger Tragedauer und FU nach 12 Monaten, Median, [25. und 75. Perzentil], n=17

Parameter	FU nach 3 Monaten	FU nach 12 Monaten
<b>Gewicht</b> (in kg)	86,2 [77,7 - 100,5]	83,5 [76,3 - 103,4]

Differenz zu FU-Termin nach 3 Monaten	-0,12 [-2,7 - 3,1]	
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt der Schienenabgabe (p-Wert)	0,906	
<b>BMI</b> (in kg/m <sup>2</sup> )	30,2 [27,2 - 34]	30,1 [26,4 - 34]
Differenz zu FU-Termin nach 3 Monaten (in kg/m <sup>2</sup> )	-0,12 [-2,7 - 2,9]	
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt der Schienenabgabe (p-Wert)	0,925	

Damit hat die Zahnschiene nicht zu einer bleibenden Veränderung der Nahrungsaufnahme (keine dauerhafte Änderung des Verhaltens) über 12 Monate geführt, sondern die Abnahme des Gewichts und des BMI war allein durch die Zahnschiene bedingt. Wie der Abbildung 19 zu entnehmen ist, haben die Probanden in den ersten 3 Monaten nach Abgabe der Schiene noch weiter Gewicht verloren. Nachfolgend konnte ein signifikanter Jo-Jo-Effekt über die folgenden 6 Monate ausgeschlossen werden.

Die individuellen relativen Gewichtsverläufe während der Nachbeobachtungsphase sind zur Verdeutlichung in der Abbildung 21 graphisch dargestellt.

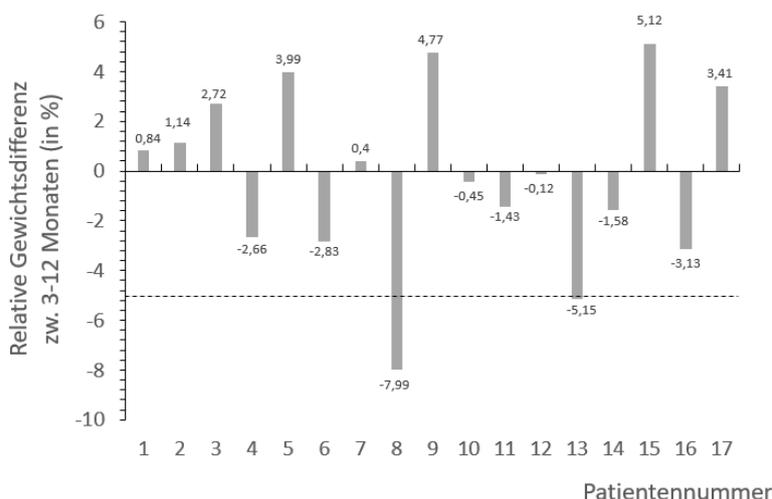


Abbildung 21: Relative Gewichtsänderung der Probanden zwischen Schienenabgabe nach 3 Monaten und FU-Termin nach 12 Monaten, n=17

Wie der Abbildung 21 zu entnehmen ist, nahm ca. die Hälfte der Probanden während der Nachbeobachtungszeit ab und ca. die Hälfte zu. Das heißt, dass in der Zeit, in der die Probanden die Schiene nicht mehr getragen haben, das Gewicht gehalten wurde und kein „Jo-Jo-Effekt“ aufgetreten ist. Bei der Hälfte der Probanden trat ein moderater Lerneffekt auf, die andere Hälfte bräuchte wahrscheinlich die Schiene weiterhin, um das Gewicht konstant zu halten. Dies sollte in einer Folgestudie weiter überprüft werden.

Die Angaben zur langfristigen Veränderung der Körperzusammensetzung über 12 Monate, erfasst mit der Bioimpedanzanalyse, sind in der Tabelle 18 und Abbildung 22 dargestellt.

*Tabelle 18: Werte der Bioimpedanzanalyse der Probanden vom Zeitpunkt des Schienenerhalts bis zum FU-Termin nach 12 Monaten, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (in %) (Min – Max)*

Parameter	Aushändigen der Schiene	FU nach 12 Monaten
<b>Gesamtfettanteil</b>	45,4 $\pm$ 5,3 (36,6 - 54,6)	44,1 $\pm$ 7,3 (32,3 - 58,5)
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts		-1,1 $\pm$ 9,8 (-15,1 - 28,6)
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,309
<b>Muskelanteil</b>	24,1 $\pm$ 2,3 (20,4 - 28,1)	24,8 $\pm$ 3,3 (18,5 - 30,2)
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts		-0,2 $\pm$ 10,4 (-34,6 - 9,5)
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,435
<b>Viszeralfettanteil</b>	9,3 $\pm$ 2 (7 - 13)	8,8 $\pm$ 2 (6 - 12)
Differenz zum Zeitpunkt des Schienenerhalts		-6,3 $\pm$ 6,8 (-20 - 0)
Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des Schienenerhalts (p – Wert)		0,008

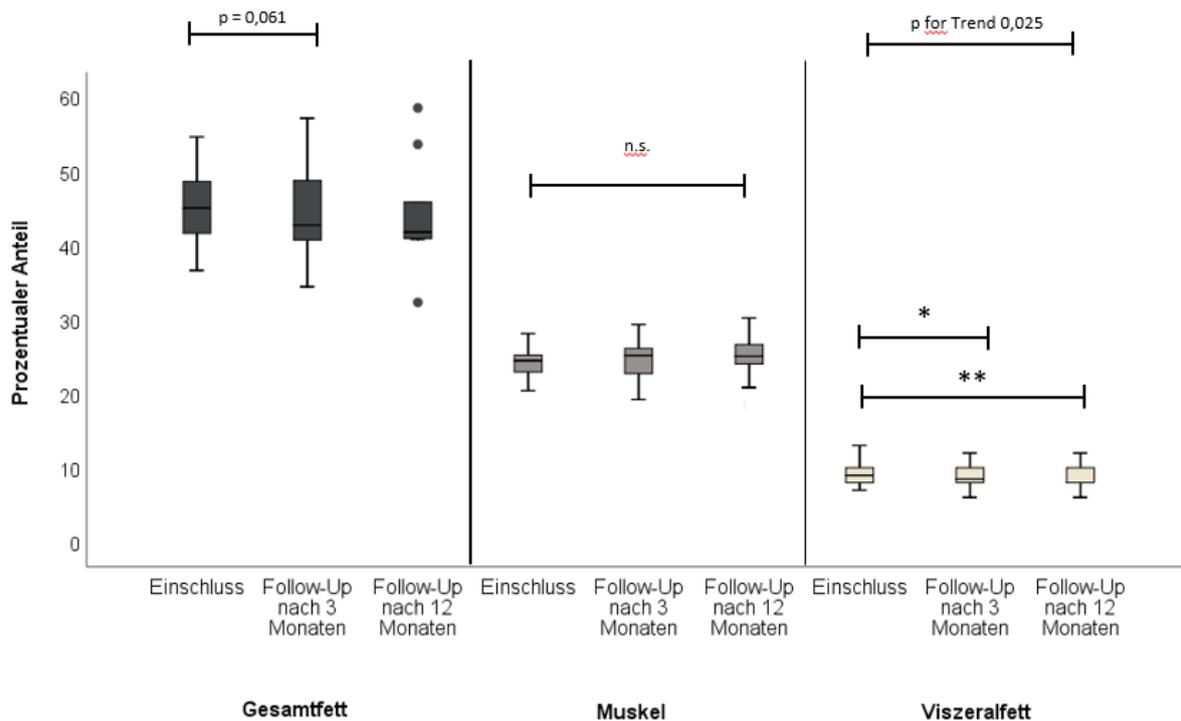


Abbildung 22: Veränderung der adipositas-assoziierten Parameter (Muskel, Gesamtfett, Viszeralfett) vom Erhalt der Schiene bis zum FU-Termin nach 12 Monaten

Wie anhand der Tabelle 18 und Abb. 22 zu sehen ist, zeigte sich eine Veränderung der Körperzusammensetzung bezogen auf das Viszeralfett ( $p = 0,008$ ), das bekannterweise ein Marker für das kardiovaskuläre Risiko ist. Für die beiden anderen Parameter konnte kein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungstermin nach 12 Monaten nachgewiesen werden, da während der gesamten Studie keine zusätzliche Sportaktivität getrieben wurde.

### 3.12 Unerwünschte Ereignisse

Zu einer umfassenden Bewertung einer neuen Therapieform und insbesondere eines neuartigen Medizinprodukts gehören die Erfassung und Beurteilung von unangenehmen und unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) sowie die Gesamtbewertung von Nutzen und Risiken.

Die Probanden wurden nach unerwünschten Ereignissen zu den Untersuchungsterminen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten gefragt. In der vorherigen Studie <sup>138</sup> fanden wir heraus, dass die Schiene unangenehme

Empfindungen auslösen kann wie z.B. Fremdkörpergefühl, leichte Gingivitis, Kau- und Bisschwierigkeiten sowie Erregung von Aufmerksamkeit. Aus dem Grund haben wir bei dieser Studie die Probanden ganz konkret danach gefragt.

Bei 75 % der fragten Probanden sind unangenehme Ereignisse während des Schientragens aufgetreten. In der Abbildung 23 ist die prozentuale Verteilung der unerwünschten Ereignisse von 19 Probanden gezeigt.

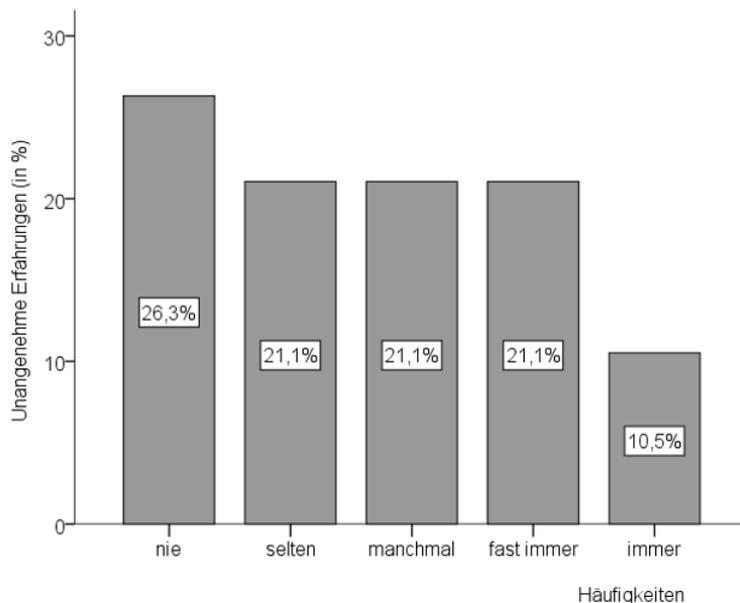


Abbildung 23: Unangenehme Erfahrungen der Probanden angegeben bei dem FU-Termin nach 3 Monaten, n=19, 1 fehlender Wert

Anhand der Abbildung 26 sieht man, dass  $\frac{1}{4}$  der Probanden keine unangenehmen Ereignisse erfahren haben und 10 % ständig Probleme mit der Schiene hatten. Jeweils 21 % der Probanden erfuhren unangenehme Ereignisse entweder oft, manchmal oder selten. Dies zeigt, dass die Wahrnehmung und Empfindlichkeit gegenüber der Schiene stark nutzerabhängig waren.

Die genauen Angaben von konkreten unerwünschten Ereignissen und ihre Häufigkeit während der Schientragedauer sind in der Tabelle 19 dargestellt. Mehrfachnennung waren möglich.

Tabelle 19: Unerwünschte Ereignisse während der Schientragedauer (n=20), Mehrfachnennung

Art der Beschwerden/Ereignisse	Häufigkeit bzw. Prozent	
Zahnschmerzen	2	10
Gelenkschmerzen	2	10

Zahnfleischreizung	4	20
Schwierigkeiten beim Abbeißen	12	60
Schwierigkeiten beim Kauen	7	35
Ekelgefühl	4	20
Unangenehmes Mundgefühl wegen aufgerauter Schiene	1	5
Unangenehmes Gefühl beim Essen	7	35
Unangenehmes Gefühl in der Gesellschaft	10	50
Unangenehmes Fragen der Mitmenschen	3	15
Störende Essensreste	2	10
Verletzungen	1	5
Riss bzw. Abbruch eines Stückes der Schiene	2	10
Eingeklemmte Zunge beim Abbeißen	1	5
Umständliches Einsetzen bzw. Herausnehmen	3	15

Aus Tabelle 19 sind besonders vier unangenehme Erfahrungen ersichtlich: *Schwierigkeiten beim Abbeißen bzw. Kauen sowie unangenehmes Gefühl beim Essen bzw. in der Gesellschaft*. Diese sind 35 % bis 60 % der Probanden unangenehm aufgefallen.

Diese Ereignisse lassen an die Materialeigenschaften und Design der Schiene denken und könnten Hinweise für die technische Weiterentwicklung und Verbesserung der Schiene liefern.

Bei 2 Probanden kam es zu einem Bruch der Schiene. Bei einem war der Grund dafür kochendes Wasser, das der Proband entgegen den Anweisungen zur Reinigung genutzt hatte. Dies führte zu einer Unterbrechung der Nutzung von 8 Tagen, bis die Schiene vom Zahntechniker wieder tragbar gemacht wurde. Bei dem zweiten Probanden war die Schiene angerissen, was ihre Nutzung in Absprache mit dem Zahntechniker nicht beeinträchtigt hatte.

Neben den oben genannten Ereignissen kam es in einem Fall zu Kieferkrämpfen, die von uns als Nebenwirkung der Zahnschiene klassifiziert wurde. Demzufolge führte dieses Ereignis zum Ausschluss aus der Studie wegen der Gefahr der Symptomverschlechterung. Es ist wichtig zu erwähnen, dass dieser Proband bereits vorher Probleme mit dem Kiefergelenk hatte, die aber nicht als Ausschlusskriterium eingestuft wurde.

Insgesamt wurden die nicht behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen toleriert und führten lediglich bei einer Probandin zum Abbruch der individuellen Teilnahme an der Studie (siehe Flowchart Seite 39).

### 3.13 Individuelle Beurteilung der Schienennutzung

Unabhängig von klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen wurden Tragekomfort, Weiterempfehlungsgrad und die allgemeine Beurteilung der Schiene erfragt. Die genauen Angaben sind der Abbildungen 23 zu entnehmen.

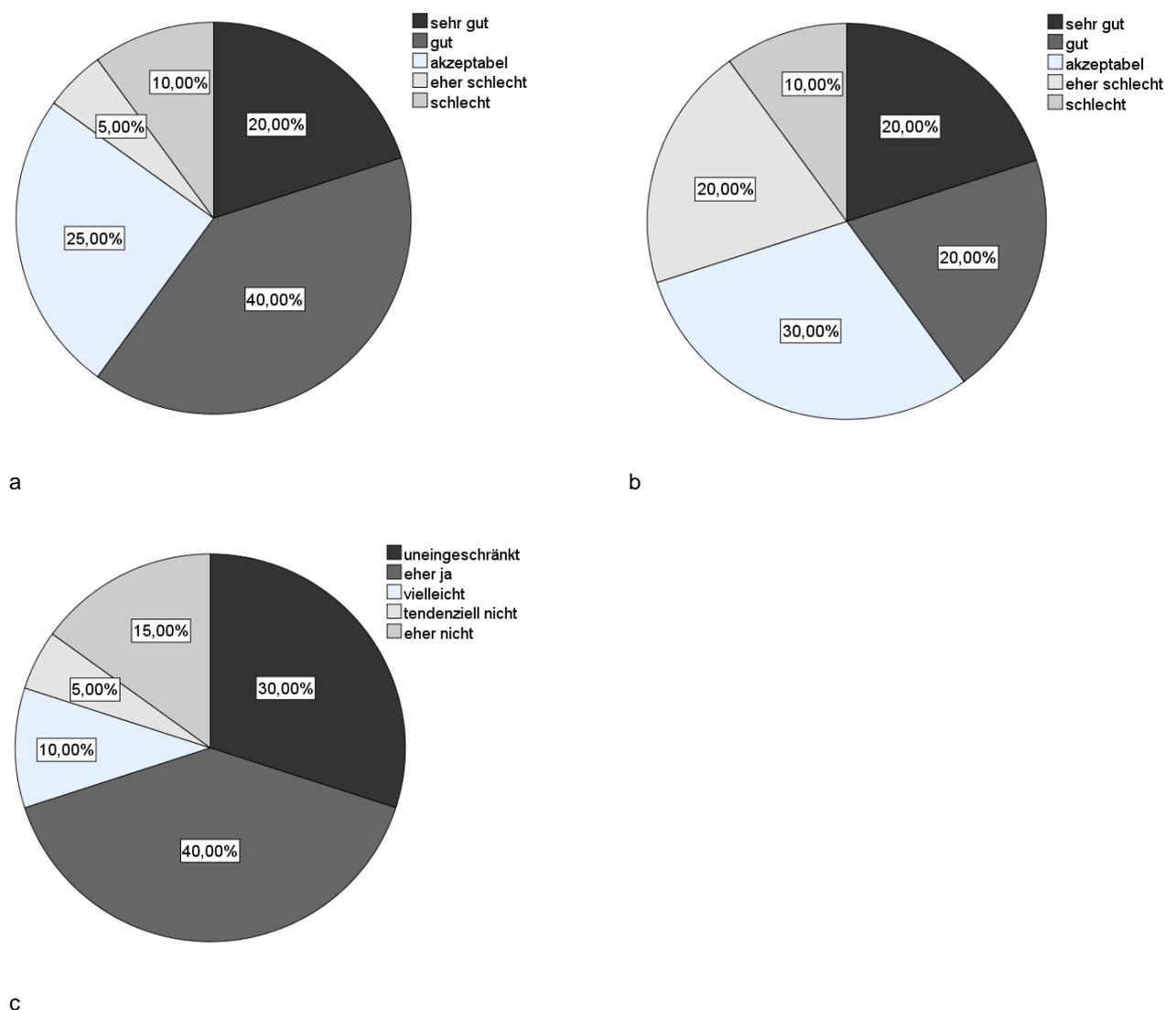


Abbildung 24: (a) allgemeine Beurteilung der Schiene, (b) Beurteilung des Komforts und der Handhabung der Schiene bzw. (c) Weiterempfehlungsgrad der Zahnschiene durch die Probanden bei FU nach 3 Monaten (n=20) Wert

60 % der Probanden beurteilten die Schiene nach 3 Monaten der Nutzung positiv, 15 % negativ (siehe Abb. 23 a). Jeweils 1/5 der Probanden empfand den Komfort und die Handhabung als sehr gut, gut bzw. eher schlecht. 10% waren mit der Handhabung und Komfort der Schiene nicht zufrieden (siehe Abb. 23 b). 70 % der Probanden würde die Zahnschiene weiterempfehlen, 20 % eher nicht und 10 % der Probanden waren unentschieden (siehe Abb. 23 c).

Um eine Vorstellung zu bekommen, wie viel die Probanden für die Zahnschiene zahlen würden, wurden sie danach direkt gefragt. Es wurde sowohl die Frage zum geschätzten Preis als auch zum Selbstzahler-Betrag nach 3 Monaten Schienennutzung gestellt. Die genauen Angaben sind der Abbildungen 24 zu entnehmen.

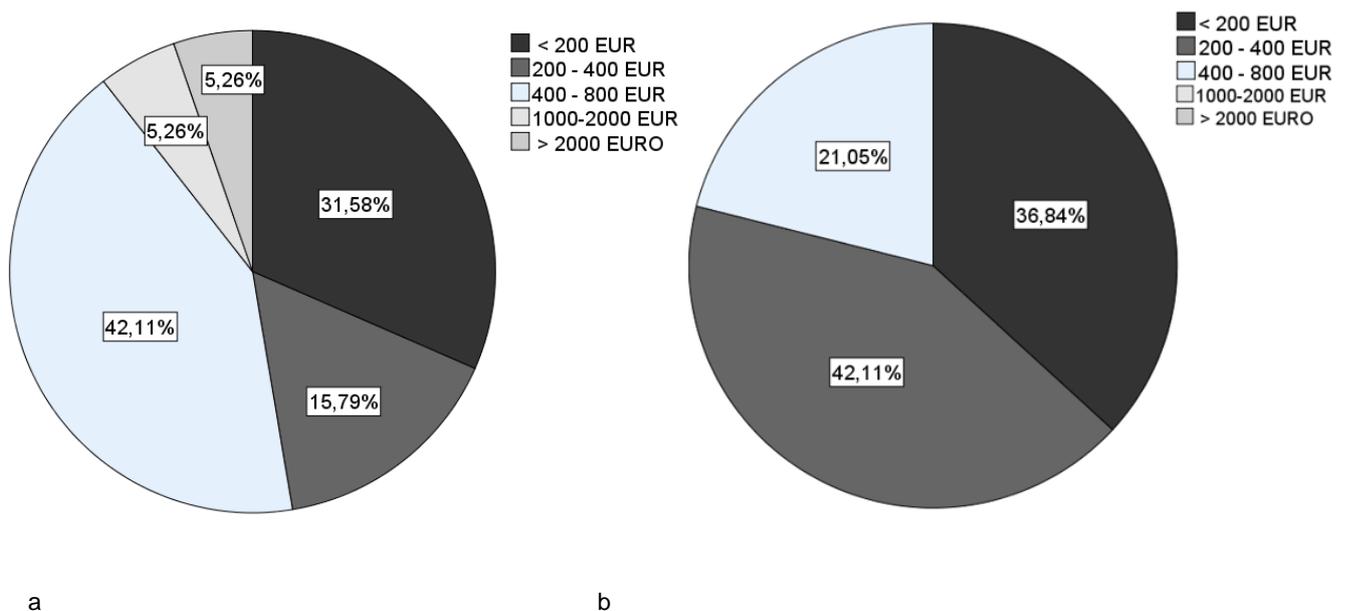


Abbildung 25: (a) Geschätzter Preis bzw. (b) Preis, den die Probanden selbst für die Zahnschiene ausgeben würden zum Zeitpunkt des FU nach 3 Monaten (n=19)

Auf die Frage zum geschätztem Preis der Zahnschiene, die aus der Sicht der Probanden insgesamt kosten dürfte (Abb. 24 a), lag der von ca. 50 % der Probanden angegebene Betrag bei weniger als 400 Euro, 42 % gaben einen Betrag zwischen 400 und 800 Euro und ca. 10 % zwischen 1000 und mehr als 2000 Euro an.

Wenn es um den Preis ging, den die Probanden selbst zahlen würden (Abb. 24 b), lag dieser deutlich tiefer als der im Falle eine Erstattung von der Krankenkasse. Fast die Hälfte der Probanden wären bereit, zwischen 200 - 400 Euro für die Schiene als Eigenanteil zu bezahlen (44 %), etwas über ein Drittel würde nur die Hälfte davon zahlen. Den größten Betrag in Höhe von 400 bis 800 Euro hätte nur 1/5 der Probanden selbst bezahlt.

Es gab keine Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und Bereitschaft der Probanden, selbst für die Schiene zu zahlen ( $p = 0,359$  nach 6 Monaten bzw.  $p = 0,181$  nach 3 Monaten).

Um Rückschlüsse auf die zukünftige Anwendungstragedauer der Zahnschiene zu ziehen, als auch eine bessere Einschätzung hinsichtlich der Gewöhnungsdauer der Probanden bei weiteren Studien zu geben, wurden die Probanden im gesamten Zeitraum der Tragedauer nach der Zeit gefragt, bis die Zahnschiene sie nicht mehr störte. Die genauen Angaben sind der Abbildung 25 zu entnehmen.

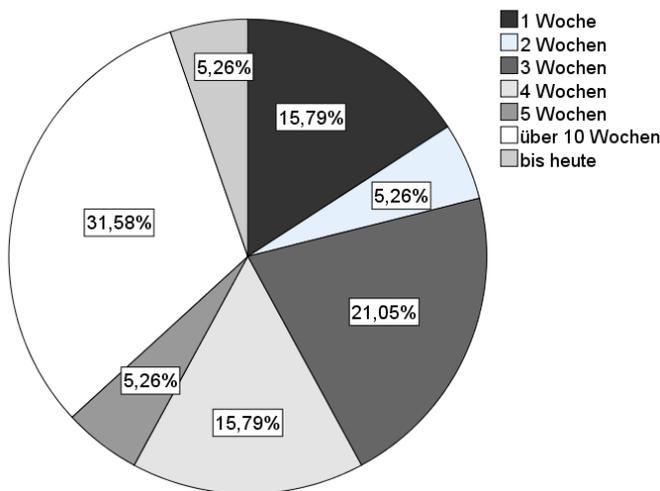


Abbildung 26: Gewöhnungszeit an die Zahnschiene, Angaben nach 3 Monaten Tragedauer (n=19)

Die Gewöhnungszeit an das Essen mit der Schiene variierte zwischen einer Woche (15,8%) bis zu über 10 Wochen (31,6%), im Median 4 Wochen [3 - 10]. Einen Proband störte die Zahnschiene bis zum Ende ihrer Nutzung.

Damit zeigt sich, dass die Wahrnehmung der Schiene und die damit zusammenhängende Gewöhnungszeit sehr individuell war und sich in 1/3 der Fälle sich über die gesamte Tragedauer (über 10 Wochen) erstreckte.

Um den tatsächlichen Zufriedenheitsgrad mit der Schiene zu beurteilen, wurde jeder Proband am Ende der Studie (zwischen Nachuntersuchungsterminen nach 9 und 12 Monaten) gefragt, ob sie bzw. er die Zahnschiene noch einmal tragen würde, wenn sie ihr bzw. ihm erneut zur Verfügung stehen würde. 76,5% aller Probanden haben den Wunsch geäußert, die Zahnschiene erneut zu tragen.

### 3.14 Zusammenhang ausgewählter Variablen auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion

Wie im Kapitel 1.2. bereits erwähnt, haben Parameter wie Eingangsgewicht und sozioökonomischer Status grundsätzlich einen direkten Einfluss auf die Gewichtsreduktion.

Im folgenden Kapitel wird der Zusammenhang der möglichen Einflussvariablen wie: Geschlecht, Alter, Eingangsgewicht, sozioökonomischer Status, Anzahl der Abnehmversuchen und Tragedauer der Schiene mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 3 und 12 Monaten untersucht. Zu der Variable Sozioökonomischer Status gehören der Erwerbsstatus, Berufsstatus, Schulabschluss, Nettoäquivalenzeinkommen, Versicherungsstatus. Die Berechnungsgrundlage für die Variable ist dem Kapitel 2.2.5. zu entnehmen.

In der folgenden Tabelle 20 wird die Korrelation der zuvor genannten Parameter mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 3-monatigen Tragedauer der Schiene dargestellt.

*Tabelle 20: Korrelation der einzelnen Variablen mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 3 Monaten*

Parameter	Korrelationskoeffizient r Gewichtsdifferenz nach 3 Monaten	Signifikanzniveau p Gewichtsdifferenz nach 3 Monaten
Geschlecht	-0,07	0,75
Alter	0,29	0,23
Eingangsgewicht	0,2	0,4
Eingangs-BMI	0,19	0,44
Anzahl der Abnehmversuchen	0,04	0,87
Studienzentrum	0,2	0,41
Sozioökonomischer Status	-0,17	0,48
Schulabschluss	-0,28	0,24
angenommener Preis für die Schiene	0,15	0,56
Weiterempfehlung	0,005	0,99

<b>Schienennutzung nach 3 Monaten</b>	<b>0,49</b>	<b>0,032</b>
---------------------------------------	-------------	--------------

Die signifikante Korrelation zwischen der Schienennutzung nach 3 Monaten und dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 3-monatigen Tragedauer der Schiene wird in Abbildung 27 dargestellt.

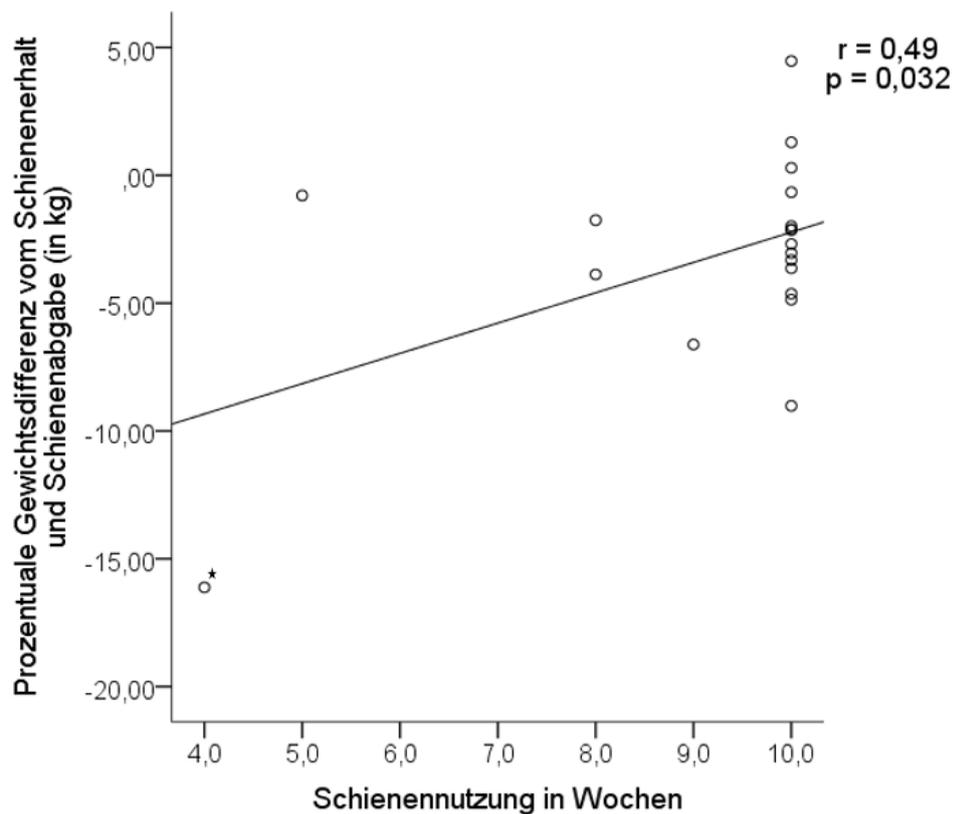


Abbildung 27: Korrelation der Schienennutzungsdauer mit der prozentualen Gewichts-differenz über 3 Monate

Wie der Tabelle 20 und Abb. 27 zu entnehmen ist, bestand nur bei der Variable *Schienennutzung nach 3 Monaten* ein signifikanter Zusammenhang ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,032$ ) mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 3 Monaten. Aus der retrospektiven Studie wissen wir, dass je länger die Tragedauer beträgt, desto mehr Gewicht verlieren die Probanden. Entgegen unserer Hypothese betrug der prozentuale Gewichtsverlust desto mehr, je kürzer die Tragedauer der Schiene. Zu erklären ist dies mit der kleinen Fallzahl sowie einem einzelnen Probanden, der das Gesamtbild

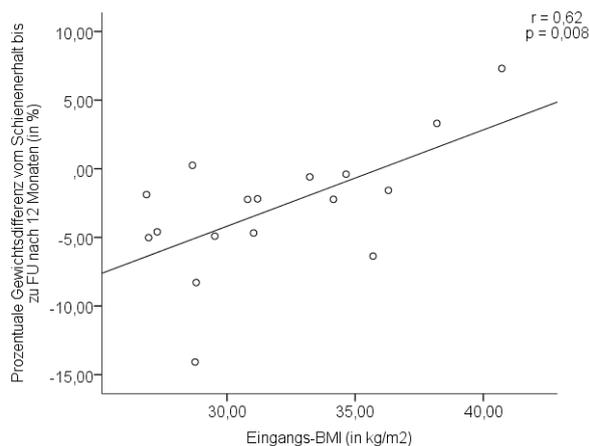
verzehrt (siehe Abb. 27 Proband mit Sternchen). Wie im Kapitel 3.7. schon beschrieben, war das Gewichtsverhalten der Probandin anders als aller anderen. Definiert man diese nun nach formalen Kriterien als Ausreißerin und würde sie von der Auswertung ausschließen, ist erkennbar, dass keine Korrelation mehr zw. Schienennutzung in Wochen und Ausmaß des Gewichtsverlusts besteht.

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den in Tabelle 21 genannten Parametern und dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten besteht.

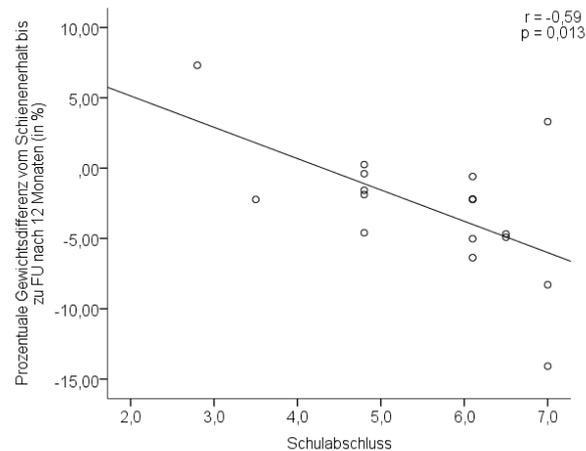
*Tabelle 21: Korrelation der einzelnen Variablen mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten*

Parameter	Korrelationskoeffizient r nach 12 Monaten	Signifikanzniveau p Gewichts­differenz nach 12 Monaten
Geschlecht	0,012	0,97
Alter	-0,13	0,62
<b>Eingangsgewicht</b>	<b>0,58</b>	<b>0,015</b>
<b>Eingangs-BMI</b>	<b>0,62</b>	<b>0,008</b>
Anzahl der Abnehmversuchen	0,18	0,5
Studienzentrum	0,11	0,67
<b>Schulabschluss</b>	<b>-0,59</b>	<b>0,013</b>
Sozioökonomischer Status	-0,2	0,41
angenommener Preis der Schiene	0,1	0,7
Weiterempfehlung	-0,073	0,79

Aus der Tabelle 21 ist ersichtlich, dass die Variablen *Anfangsgewicht*, *Anfangs-BMI* und *Schulabschluss* mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten korrelierten. Zur besseren optischen Darstellung wird der Zusammenhang der Variablen mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten in der Abbildung 28 gezeigt. Auf die Darstellung des Ausgangsgewichtes wird wegen der Gleichheit mit dem BMI daher verzichtet.



a



b

Abbildung 28: (a) Korrelation des Eingangs-BMI und (b) Schulabschlusses mit der prozentualen Gewichtsänderung nach 12 Monaten

Anhand der Graphik 28 a) und Tabelle 21 erkennt man den deutlichen Zusammenhang des Eingangs-BMI mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,008$ ). Der Zusammenhang stellte sich aber umgekehrt als erwartet dar<sup>151</sup>. Je größer das Eingangsgewicht war, desto weniger haben die Probanden abgenommen. Wie bereits im Kapitel 3.7. beschrieben, wird an dieser Stelle auf die Probanden verwiesen, die entweder sehr schnell auch ohne die Schiene abnahmen oder diese, die trotz langer Tragedauer stets zunahmen und als Non-Responder definiert wurden. Dieses besondere Verhalten kann für die Ergebnisse ursächlich sein.

Wie erwartet<sup>152</sup> zeigte sich die Korrelation des Schulabschlusses mit dem Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten (Abb. 28 b). Probanden mit einem höheren Schulabschluss nahmen mehr an Gewicht ab, als die mit einem niedrigeren Schulabschluss ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,013$ ).

### 3.15 Untersuchung der Unabhängigkeit von Einflussvariablen auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion

Es wurde im Kapitel 3.14. gezeigt, dass die zwei Variablen (Eingangs-BMI und Schulabschluss) mit der prozentualen Gewichtsreduktion nach 12 Monaten korrelierten. Um zu untersuchen, ob diese beiden Parameter als mögliche verzerrende Variablen unabhängig voneinander oder eine von beiden stärker mit dem Ausmaß der

Gewichtsreduktion korrelierten, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurde die Interkorrelation der Größe „Eingangs-BMI“ und „Schulabschluss“ auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten untersucht.

In der Tabelle 22 sind die Werte der linearen Regression zu entnehmen.

*Tabelle 22: Korrelation der Variablen Eingangs-BMI und Schulabschluss mit der prozentualen Gewichtsreduktion nach 12 Monaten*

<b>Parameter</b>	<b>Zusammenhangsmaß</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
	<i>tau</i>	<i>p</i>
Trend für Signifikanz nach ANOVA		0,002
Eingangs-BMI	2,91	0,011
Schulabschluss	-2,38	0,032

Wie aus der Tabelle 22 zu ersehen ist, hatten sowohl der Eingangs-BMI als auch der Schulabschluss unabhängig voneinander einen Einfluss auf das Ausmaß der Gewichtsreduktion nach 12 Monaten. Das heißt, sowohl Probanden mit niedrigem BMI als auch die mit höherem Schulabschluss profitierten am meisten von Nutzung der Schiene. Somit waren Eingangs-BMI und Schulabschluss in diesem Studienkollektiv auf den primären Endpunkt einflussnehmende Variablen.

## 4 Diskussion

Übergewicht geht als chronische Krankheit mit eingeschränkter Lebenserwartung einher <sup>66</sup>. Daher scheint eine Alternativlösung für die bisherigen frustrierten Abnehmprogramme essenziell zu sein.

Die hier vorliegende Arbeit hatte das Ziel zu untersuchen, ob ein neues nicht-invasives Medizinprodukt bei Nutzung zu jeder Mahlzeit zu einer Gewichtsreduktion bei adipösen Probanden führte und ob das reduzierte Gewicht langfristig aufrechterhalten werden konnte. Die Ergebnisse dieser Studie stützten die Hypothese, dass das Tragen der Zahnschiene zum Gewichtsverlust führte. Es wurde sowohl der Gewichtsverlust während der Nutzung der Schiene als auch eine langfristige Gewichtsstabilisierung erreicht. Dieser Ansatz unterscheidet sich deutlich von bekannten Abnehmprogrammen, da den Probanden nicht vorgegeben wurde, was sie an Essen zu sich nehmen durften und was sie vermeiden sollten. Während des 3-monatigen Schientragens kam es zur Änderung des Essverhaltens, was eine Gewichtsreduktion auch noch nach Schieneneinbehalt nach 3 Monaten und anschließend eine Gewichtsstabilisierung zu Folge hatte. Dies wurde in dem intraindividuellen als auch Gruppenvergleich gezeigt.

### 4.1 Methodik

Die hier vorgelegte Arbeit war eine prospektive Studie, die Probandendaten vom Oktober 2015 bis August 2017 berücksichtigte. Mit den Probanden wurde seit dem Anfang der Studie persönlich, telefonisch oder per Email kommuniziert, was einen ständigen Kontakt erlaubte. Außer der Wiegekontrollen im Studienzentrum führten die Probanden zusätzlich regelmäßig ein Wiegeprotokoll, damit der Gewichtsverlauf zwischen den Visiten dokumentiert wurde. Das sogenannte Self-Monitoring spielt laut Studien eine unterstützende Rolle in dem Prozess der Gewichtsreduktion <sup>153, 154</sup>. Auch wenn diese Daten nicht für die Auswertung geeignet waren, wegen nicht standardisierter häuslicher Messmethoden, war die Aufgabe der regelmäßigen Wiegekontrollen für die Probanden wichtig, um kontinuierlich eigenen Erfolg zu sehen und somit die Motivation beizubehalten. Der Nachteil war, dass man die Werte nicht überprüfen konnte und keine Sicherheit hatte, ob und wie diese wirklich gemessen

worden sind. Für das Studienteam waren diese Angaben orientierend. Sie wurden kommentiert und mit eigenen Werten im Verlauf abgeglichen, jedoch nicht in die Auswertung einbezogen. Die im Kapitel 1.8 beschriebenen Studien zu Medizinprodukten zur Gewichtsreduktion<sup>133, 134, 137</sup> verwendeten keine Motivationshilfsmittel, was eine übliche Standardmaßnahme bei den großen Abnehmprogrammen (siehe Kapitel 1.4., wie<sup>85</sup>) ist. Somit war unsere Studie diesbezüglich mit anderen großen Studien vergleichbar.

Da das Ziel der Studie die Wirksamkeit der Zahnschiene sowie ihr Risikoprofil zu untersuchen, wurde ein 3-monatiger Zeitraum für die Nutzung der Schiene ausgewählt. Es ist bekannt, dass eine Verhaltensänderungen in etwa diesem Zeitintervall erfolgen. Die anschließende 9-monatige Nachbeobachtung, in der die Probanden die Schiene nicht mehr trugen, diente dazu herauszufinden, ob eine mögliche Änderung des Essverhaltens von den Probanden ohne Schiene beibehalten werden konnte.

Um den Objektivitätsgrad der Studie zu erhöhen, wurden die Probanden randomisiert und in zwei Gruppen aufgeteilt. Durch das Vorhandensein der Wartekontrollgruppe, auch wenn keine Placeboschiene in der Studie benutzt wurde, konnte ein allein durch die Teilnahme an dem Programm Effekt ausgeschlossen werden. Die Probanden der Wartekontrollgruppe warteten ca. drei Monate auf die Schiene. Somit war der direkte Gewichtsvergleich zwischen ihnen und den Probanden, die die Schiene bereits trugen, möglich. Die Probanden, die die Schiene nicht trugen, haben kein Gewicht abgenommen. Somit konnte die Wirksamkeit der Schiene im direkten Gruppenvergleich gezeigt werden. Die evidenzbasierten Abnehmprogramme zu Medizinprodukten (siehe Kapitel 1.4.) verfügten nicht über eine Wartekontrollgruppe. Somit gehörte unsere Studie im Vergleich zu diesen zu kontrollierten Studien und erfüllte die Qualitätskriterien für wissenschaftlich aussagekräftige Untersuchungen.

Die einfache Verblindung der Untersucher wurde dadurch gewährleistet, dass jeder Proband mit einer Studiennummer versehen wurde und nur mit dieser in allen Unterlagen und Berechnungssystemen erschien, sodass die Auswertung anonym erfolgte. Die Prüfärzte in Berlin stellten den Teilnehmern standardisierte Fragen und

gaben standardisierte Anweisungen. Lediglich Studienpersonal wurde über Zuordnung informiert.

Aufgrund des Studiendesigns und fehlender Placeboschiene konnten die Studienteilnehmer nicht verblindet werden. Eine Doppelverblindung war für die ersten 3 Monate durch die Einführung einer Wartekontrollgruppe möglich. Anschließend war allen bewusst, dass alle Probanden die Zahnschiene trugen. Da die Zahnschiene über eine Verkleinerung der Kaufläche zu langsamerem Essen führt, müsste die Placeboschiene eine sehr genau modulierte Kauoberfläche haben, um die Kaufähigkeit nicht zu beeinflussen. Ein Vergleich der Zahnschiene mit einer Placeboschiene sollte in einer Studie mit einem experimentellen Design, in dem die Probanden sowohl mit der kauflächenreduzierenden als auch der Placeboschiene Essen zu sich nehmen, erfolgen. Der Einsatz eines experimentellen Designs unter Nutzung einer Placeboschiene würde der Studie einen noch höheren Stellenwert vermitteln<sup>155</sup>.

Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt, was die Abhängigkeit von äußeren Faktoren verminderte und die wissenschaftliche Aussagekraft der Studie erhöhte. Zusätzlich war eine größere Generalisierbarkeit der Ergebnisse und externe Validität gegeben. Es sollte in jedem Fall vermieden werden, dass ein Untersucher einen sekundären Gewinn an dem Erfolg der Studienergebnisse erlangt, was zu Verfälschung der Ergebnisse führen würde.

#### 4.1.1 Fragebögen

Die probandenbezogenen Daten wurden entweder mithilfe der Fragebögen (Kapitel 2.2.5.) oder anhand von standardisierter mündlicher Befragung und Untersuchungen (Kapitel 2.4.) erhoben.

Im Folgenden werden die für die Datenauswertung wichtige Fragebögen diskutiert.

*Eingangsfragebogen:* Es handelte sich um einen Fragebogen zur Erfragung der absolvierten Diäten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (siehe Kapitel 2.2.5.). Ein Vorteil war, dass der Fragebogen kurz und die Fragen eindeutig waren. Mit seiner Hilfe konnten wir das im Kapitel 3.3.1. beschriebene Missverständnis bezüglich

der Abnehmversuche verifizieren, da die Frage mit anderen Worten noch einmal gestellt wurde.

Fragebogen zur Erfassung des sozioökonomischen Status: Der Fragebogen gehörte zu validierten Fragebögen <sup>141</sup>, die drei Dimensionen berücksichtigen, um den sozioökonomischen Status zu erfassen. Die Anwendungsvorteile des Fragebogens waren detaillierte Angaben und die Möglichkeit einer sehr präzisen Antwort durch die Teilnehmer. Da der Fragebogen standardisiert ist, war der Vergleich mit dem sozioökonomischen Status der deutschen Bevölkerung möglich. Ein möglicher Nachteil stellte das Nichtvorhandensein von passenden Kategorien beim Berufsstatus für Schüler bzw. Studenten, was für diese Gruppe der Probanden die Auswahl schwierig machte. Weiterhin gab es beim Thema *Einkommen* eine abneigende Tendenz, das Nettoeinkommen anzugeben. Dies könnte dazu führen, dass einige Probanden diese Daten verschwiegen oder nicht richtig angaben. Generell ist das ein für diese Fragestellung geeigneter Fragebogen.

Die Probanden erhielten nach jeweils einem und drei Monaten einen für die Studie entwickelten Fragebogen, wo das Trageverhalten, angenehme und unangenehme Erfahrungen abgefragt wurden. Es ist teilweise bei einigen Probanden und einzelnen Fragen zu Schwierigkeiten gekommen bzw. die Probanden haben uneindeutige Angaben gemacht. Diese müsste im Verlauf durch zusätzliche Kontaktaufnahme geklärt werden. Dazu zählte die Tatsache, dass sich viele Probanden für eine konkrete Schienentragedauer in Stunden nicht entscheiden konnten und oft einen Bereich zwischen den vorgegebenen Zeiten ankreuzten. In diesen Fällen wurden die Probanden telefonisch um eine eindeutige Zuordnung gebeten. Es kam auch vor, dass die Fragen einfach ausgelassen worden sind. Hierfür müssten die Antwortmöglichkeiten zukünftig besser angepasst und die Fragebögen vom Untersucher unmittelbar nach dem Ausfüllen genau auf Vollständigkeit überprüft werden.

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36): Es ist ein geeigneter Fragebogen für die Fragestellung bezüglich des Gesundheitszustandes der Probanden und als Verlaufsparemeter <sup>142</sup>. In unserer Studie konnte er nur begrenzt angewandt werden, da unser Patientenkollektiv relativ klein und nicht sehr durch das Übergewicht im Alltag

eingeschränkt war. Für die Studie war initial eine größere Fallzahl errechnet worden. Außerdem sollte ein Probandenkollektiv eingeschlossen werden, das gesundheitlich durch die Adipositas stärker eingeschränkt (physisch, psychisch sowie sozial) war. Aufgrund der kleinen Fallzahl und größtenteils gesunden Probanden war eine Verbesserung der Funktionalität im Alltag sowie eine sinnvolle, positive Veränderung des Gesundheitszustandes im Verlauf nicht möglich. Als Verlaufsparemeter könnte der Fragebogen in der nächsten, größeren Studie angewandt werden, wenn das ursprünglich geplante schwer von Adipositas betroffene Kollektiv eingeschlossen wird.

#### 4.2 Mögliche Fehlerquellen und Einschränkungen

Für die präsentierte Studie wurden die Daten aller Probanden in ihrem 12-monatigen Beobachtungszeitraum im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2017 untersucht. Die Arbeit gehörte mit einem Probandenkollektiv von 35 übergewichtigen Personen zu denen der kleineren Fallzahlstudien, was bei Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Ursprünglich war die Studie für einen dreimonatigen Zeitraum mit 170 Probanden kalkuliert. Es wurden nur 35 Probanden gescreent. Im Vergleich zu anderen Studien zu Medizinprodukten (siehe Kapitel 1.8.) war das eine ähnlich große Fallzahl. Die signifikante Gewichtsreduktion durch die Nutzung der Schiene konnte innerhalb der 3-monatigen Tragedauer der 19 Probanden belegt werden.

Die Studie zu der Zahnschiene war eine kleine, multizentrische Studie. Eine Stichprobe von 19 bzw. 17 Probanden ließ schwieriger Schlüsse auf die Gesamtheit ziehen und konnte nicht repräsentativ sein, was bei Studien mit ausreichend großen Fallzahlen zu erreichen wäre <sup>156</sup>. Die veranschlagte Probandenzahl aus der Fallzahlkalkulation für eine aussagekräftige Analyse bezogen auf den primären Endpunkt für die Zwischenanalyse nach 3 Monaten wurde auf 170 berechnet. Der Ideengeber hatte jedoch im Laufe der Studie die Fallzahl reduziert. Demzufolge ist auf jeden Fall eine weitere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv erforderlich, um unsere Ergebnisse an größerer Probandengruppe zu verifizieren <sup>157</sup>.

Der multizentrische Charakter der Studie erhöhte einerseits den Standard, da dadurch die Unabhängigkeit gewährleistet wird <sup>158</sup>. Andererseits führte er wegen der größeren Zahl an Untersuchern, der kurzen Studiendauer und somit der geringen

Probandenzahl pro Untersucher dazu, dass die individuellen Lernkurven der einzelnen Untersucher ihr Plateau nicht erreicht hatten. Dies hatte zur Folge, dass sie Messungen der Umfänge waren trotz Standardeinweisung streng vom Untersucher abhängig und teilweise ungenau. Für diese Messung ist die exakte, reproduzierbare Positionierung des Maßbandes für eine vergleichende Analyse verschiedener Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten unabdingbar. Für diese Studie wurde die Position im Studienprotokoll definiert (siehe Kapitel 2.2.3.). Trotzdem wurde sie nicht problemlos umgesetzt. Zu den berichteten Problemen gehörten das ungenaue oder zu schnelle Ablesen des Messbandes, die von Probanden gemachten Vorschläge zur Positionierung des Messbandes, die vom Untersucher angenommen wurden, das nicht vollständige Entkleiden des Probanden (Messung über die formende Unterhose oder Mieder). Diese Fehler waren bei der Berechnung problematisch. Hierfür wäre eine gemeinsame Personalschulung und detaillierte Studienplanung in allen Zentren vor dem Studienbeginn unentbehrlich, damit die Ausführung des Studienprotokolls regelrecht und identisch erfolgt.

Die Messung des Gewichts als auch der Körperzusammensetzung erfolgte in beiden Studienzentren mit der Körperfett-Waage (OMRON, KaradaScan, Body Composition Monitor BF511), die für Studiendurchführung zugelassen ist.

Ein weiterer Grund für die Durchführung von multizentrischen Studien war das Vermeiden von Manipulation. Wie bereits im Kapitel 4.1. erwähnt, sollte ein Untersucher nur für seine Leistung belohnt werden und darf keinen eigenen Nutzen aus dem Studienerfolg ziehen.

Bezüglich der zeitlichen Genauigkeit der Kontrolltermine, die alle 4 Wochen erfolgen sollten, führten wir üblicherweise für jeden Termin eine Zeitspanne von 7 Tagen, die vordefiniert wurde und standardmäßig bei großen Studien erfolgt, in welcher die Visiten bzw. Telefonate stattfinden mussten, wodurch insgesamt die zeitlichen Abfolgen vergleichbar waren.

## 4.3 Ergebnisse

### 4.3.1 Patientenkollektiv und sozioökonomischer Status

In dem Patientenkollektiv stellte das weibliche Geschlecht die Mehrheit dar. Dies ist bei Studien zur Gewichtsreduktion oft der Fall <sup>159, 133</sup>. Unser persönlicher Eindruck war, dass möglicherweise die ästhetische Komponente für Frauen eine wichtigere Rolle spielte und sie im Bekanntenkreis eine Empfehlung zur Teilnahme an der Studie ausgesprochen hatten. Das Alter der Probanden dieser Studie lag zwischen 20 und 67 Jahre und war mit anderen Studien zu ähnlichen Medizinprodukten <sup>134, 137</sup> und der evidenzbasierten Abnehmstudien <sup>85-91</sup> vergleichbar.

Bekanntermaßen hat der sozioökonomische Status einen Einfluss auf den Erfolg der Gewichtsreduktion <sup>160</sup>, wobei die Prävalenz der Adipositas bei Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status höher ist <sup>51</sup> und sie seltener an Diätprogrammen teilnehmen <sup>161</sup>. Der Großteil unseres Patientenkollektivs wies einen relativ hohen sozioökonomischen Status auf. Auch im Falle dieses Medizinprodukts gehen wir davon aus, dass Menschen mit hohem sozioökonomischem Status davon profitieren.

Während die Abbruchquote bei den evidenzbasierten Abnehmprogrammen <sup>85-91</sup> zwischen 14 % und 51 % nach 12 Monaten lag, betrug unsere lediglich 22,7 %. Bei Studien zu Medizinprodukten mit ähnlicher Fragestellung war die Drop-Out-Rate nur bei 2 Studien angegeben. Diese betrug von 14,8 % <sup>136</sup> bis 20% <sup>135</sup>. Die anderen Studien (siehe Kapitel 1.8.) haben diese Daten nicht publiziert.

Die Gründe für den Studienabbruch kann man in zwei Gruppen klassifizieren. Einerseits hingen sie generell mit der Studienteilnahme (lange Studiendauer, häufige Wiedervorstellungen) zusammen, andererseits mit dem unangenehmen Empfinden der Schiene (siehe Kapitel 3.13.). Diese waren aber akzeptabel, da die Mehrheit der Probanden erneut die Schiene tragen wollte (siehe Kapitel 3.13.) und es nur in einem einzigen Fall zum Ausschluss aus der Studie aufgrund von der Nebenwirkung kam. Die Pilotstudie zu der Zahnschiene <sup>138</sup> hatte eine Drop-Out-Rate von 33,3 % zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungstermin nach 12 Monaten. Im Vergleich dazu war die Compliance unserer Studie höher. Die Abbruchquote in der Zeit der Intervention betrug 13,6%, was besser als die niedrigste Drop-Out-Quote aller sechs evidenzbasierten Abnehmprogramme <sup>86-91</sup> war. In den Publikationen finden sich aber keine Daten zum

Zeitpunkt des Studienabbruches, wodurch die Vergleichbarkeit nicht möglich war. Gründe für die Compliance unserer Probanden waren sicherlich die Innovation und Neugier, da es sich im Fall der Zahnschiene um eine neue Methode handelte. Das Nichtvorhandensein von zusätzlichen Einschränkungen, wie z.B. Diät oder zusätzlicher physischer Aktivität, könnte die Teilnahme an dem Programm zusätzlich attraktiv machen und eventuell einen Einfluss auf die relativ niedrige Abbruchquote im Vergleich zu der Pilotstudie haben.

Eine niedrige initiale BMI-Reduktion, höherer Ausgangs-BMI sowie ein niedriger Schulabschluss sollen die stärksten Prädiktoren für ein Drop-Out<sup>163</sup> sein. 80 % der Drop-Out-Probanden unserer Studie nannten private Gründe für den Studienabbruch und insgesamt wiesen die Probanden einem hohen sozioökonomischen Status auf.

#### 4.3.2 Daten zur Gewichtsreduktion

Die Daten dieser Studie zeigten, dass der 3-monatige Einsatz des neuen nicht-invasiven Medizinproduktes zu einer Gewichtsreduktion bei Personen mit einem BMI-Wert über 30 kg/m<sup>2</sup> bzw. über 25 kg/m<sup>2</sup> mit mindestens 2 Begleiterkrankungen führte. Die Ergebnisse bestätigten die Ausgangshypothese, dass die Nutzung der Zahnschiene eine persistierende Gewichtsreduktion hervorruft, ohne signifikanter Gewichtswiedererlangung bei gleichzeitiger Abnahme der prozentualen Viszeralfettverteilung.

Da die Interventionsdauer unserer Studie 3 Monate betrug, wird im Folgenden zuerst der Vergleich mit zeitlich ähnlich ausgelegten Studien diskutiert. Das Tragen der Zahnschiene über einen Zeitraum von 3 Monaten führte zu einer Gewichtsreduktion bei annähernd 90% unserer Probanden. Bei 68% Probanden handelte es sich um eine Gewichtsabnahme von bis 5% des Ausgangsgewichts innerhalb der 3 Monate. Die mediane prozentuale Gewichtsreduktion nach 3 Monaten von -2,7% [4,6% – (-0,8%)] ist schwierig mit denen von anderen Studien zu vergleichen, da wenige Studien zu Medizinprodukten zur Gewichtsreduktion eine Interventionsdauer von exakt 3 Monaten als Endpunkt definierten. Von den Studien, deren Interventionsdauer 4 Monate betrug, lag die Gewichtsreduktion zwischen 2,93%<sup>1</sup> und 5,2% ± 0,9<sup>135</sup>. Somit lag die Gewichtsabnahme unserer Probanden zwischen den beiden Ergebnissen, was bei sogar einer kürzeren Anwendungsdauer als Erfolg zu werten war. Im direkten

Vergleich mit der Pilotstudie zu der Zahnschiene mit 6 Probanden, lag die Gewichtsreduktion nach 3 Monaten bei  $7.3 \pm 3.6\%$  des Ausgangsgewichts<sup>138</sup>. Somit war der Erfolg doppelt so groß wie bei der hier dargestellten Studie. Hierbei ist zu beachten, dass die sehr kleine Pilot-Studie nicht unter standardisierten Bedingungen durchgeführt wurde, die Probanden nicht randomisiert wurden und die Intervention ein retrospektives, nicht kontrolliertes Design hatte. Das waren genau die Gründe für die Durchführung der hier präsentierten Studie.

Das Ziel unserer Studie war zu beweisen, dass die Schiene zu einem Gewichtsverlust führte. Eine Gewichtsreduktion von 5 - 10% des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 bis 12 Monaten ist der erwünschte Zielbereich, da er mit einem gesundheitlichen Benefit zusammenhängt<sup>55, 164</sup>. Die amerikanische kardiologische Gesellschaft (ACC) spricht von einem Profit sogar bei einer Gewichtsreduktion von 2 - 5% im Zeitraum von 1 bis 4 Jahren. Eine Gewichtsreduktion in dem Bereich führt zur Reduktion der Fett-, Blutzucker-, HbA1C-Werte und verringert das Risiko der Diabetes mellitus-Typ2-Entwicklung. Desweiteren beeinflusst sie positiv die Insulinsensitivität der Leber und Muskel sowie die  $\beta$ -Zellfunktion<sup>165</sup>.

Unsere Studie zeigte zusätzlich zu den Ergebnissen der Gewichtsreduktion während der 3-monatigen Nutzung der Schiene die Ergebnisse der Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten nach Schieneneinbehalt. Die im Kapitel 1.8. vorgestellten Studien präsentierten keine Langzeitergebnisse. Die Probanden nahmen mit der Zahnschiene ab und hielten während der Nachbeobachtungsphase weiterhin ihr Gewicht. Wir haben nicht mit weiterem Gewichtsverlust der Probanden nach dem Einbehalt der Schiene gerechnet. Die persistierende Gewichtsreduktion belegte das Nichtauftreten von Jo-Jo-Effekt. Dies unterscheidet unsere Zahnschiene von anderen Medizinprodukten<sup>133-135, 137</sup> und Diäten<sup>85-91</sup>.

Auch wenn der Vergleich der Zahnschiene mit anderen Medizinprodukten zur Gewichtsreduktion interessant war, noch wichtiger schien die Gegenüberstellung der hier präsentierten Schiene mit evidenzbasierten Abnehmprogrammen, die heutzutage für die Menschen in Deutschland zugänglich sind<sup>85-91</sup>. Dies wird im Folgenden diskutiert.

Alle 6 Studien zu den Abnehmprogrammen <sup>85-91</sup> beziehen sich auf ein Patientenkollektiv von 665 bis fast 46000 Probanden mit einem EingangsbMI-Wert von über 30 kg/m<sup>2</sup> bis 40,8 kg/m<sup>2</sup>. Insofern unterscheiden sich diese Studien von der hier präsentierten in Bezug auf das Eingangsgewicht. Die Dauer der Intervention mit der Nachbeobachtungsphase von insgesamt 12 Monaten wurde bei unserer Studie bewusst definiert, um ein vergleichbares Studiendesign mit anderen evidenzbasierten Studien zu erzeugen. Hierbei ist zu beachten, dass die Interventionsdauer in den evidenzbasierten Abnehmprogrammen 12 Monate, und nicht 3 wie bei unserer Studie betrug, und zusätzlich Aktivitätsprogramme oder Gruppentherapien vorgesehen wurden. Das heißt, unsere Daten beinhalteten die Ergebnisse der 9 Monate der Nachbeobachtungsphase, in welcher das Medizinprodukt nicht mehr getragen wurde. Die dargestellten Programme zeigten Daten von Langzeitinterventionen. Im Gegensatz zu diesen wurde das Gewicht in unserer Studie in einem deutlich kürzeren Zeitraum, schon nach 3-monatigen Schienentragedauer, reduziert. Wegen nicht durchgehend zur Verfügung stehenden Daten der ersten drei Monaten anderer Interventionsprogramme, sind die Daten nicht direkt vergleichbar. Um überhaupt ein Vergleich anstellen zu können, wurde dieses Vorgehen gewählt. Es ist durchaus vorstellbar, dass eine Verlängerung der Tragedauer der Schiene zu sogar noch deutlicherem Gewichtsverlust als die anerkannten Programme führt.

Wenn die Ergebnisse der evidenzbasierten Abnehmprogrammen auf 3 Monate normiert würden, würde der Gewichtsverlust entsprechend -1,3 kg (M.O.B.I.L.S. und Weight Watchers), -2,5 kg (Bodymed) und -4,1 kg (Optifast-52) betragen. Somit war unser Ergebnis mit -2,7 kg [-4,6 - (-0,8)] nach 3 Monaten vergleichbar mit dem Abnehmprogramm Optifast-52 [99]. Der Gewichtsverlust der evidenzbasierten Abnehmprogrammen lag nach 12 Monaten zwischen -5,1 kg, -9,8 kg und -16,4 kg <sup>88-91</sup>. Der mediane Gewichtsverlust nach 12 Monaten bei unseren Probanden betrug -2,2 kg [-4,9 - (-0,5)], im Mittelwert  $-2,8 \pm 4,7$  kg. An dieser Stelle sollte erneut hervorgehoben werden, dass wir keinen Vergleichswert zu den üblichen 12-Monatswerten haben und dieser erst in einer nächsten Studie mit einer Tragedauer von 12 Monaten erhalten werden kann.

Um eine langfristige positive Änderung des Fett- und Muskelanteils zu erzielen, ist eine Durchführung von ausschließlich Diäten ohne vermehrte physische Aktivität meistens nicht ausreichend <sup>166, 167</sup>. So präsentierten sich auch die Ergebnisse unserer Probanden hinsichtlich der Körperzusammensetzung. Möglicherweise könnten die Parameter bei einer größeren Fallzahl und v.a. längeren Interventionsdauer bzw. einer zusätzlichen physischen Komponente signifikant werden. Diese Hypothese erfordert demzufolge eine weitere Studie mit einem größerem Patientenkollektiv.

#### 4.3.3 Gewichtsreduktion in Abhängigkeit von dem Studienzentrum

Die Gewichtsverläufe in beiden Studienzentren unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die tendenziell stärkere Gewichtsreduktion bei sogar niedrigerem Ausgangsgewicht in Wiesbaden könnte damit zusammenhängen, dass das dortige Patientenkollektiv andere Grundcharakteristika zeigte, wie z.B.: alle Probanden lebten in einer Ehe oder in fester Partnerschaft, über 50% war privatversichert, was auf höheres Einkommen hindeutete. Wie bereits im Kapitel 4.3.1. erwähnt, geht ein höheres Einkommen mit größerem gesundheitlichem Bewusstsein und höherer Gewichtsabnahme einher. Trotzdem gab es keine Korrelation zwischen sozioökonomischen Status und Gewichtsabnahme. Zum großen Teil bestand in dortiger Praxis eine langjährige Arzt-Patient-Beziehung. Das wiederum spiegelte sich im Vertrauen, Motivation und gegenseitiger Anstrengung beim Erreichen der Gewichtsreduktion wider. Diese eventuelle Beeinflussung bzw. mentale Unterstützung war in dem Studienzentrum in Berlin nicht dermaßen ausgeprägt, da die Probanden keinen so engen Kontakt mit den untersuchenden Ärzten gehabt haben. Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen, zeigen, dass die Motivation einen erheblichen Einfluss auf die Gewichtsabnahme haben kann <sup>168, 169</sup>. Das bedeutet, dass der Arzt bzw. Untersucher in seiner Rolle die Probanden unterstützen und sie bei jeder Untersuchung detailliert nach Verlauf, Schwierigkeiten und Erfolge des Programms fragen und dementsprechend seine Feed-back-Gespräche gestalten könnte. Die Motivierung seitens des Untersuchers fand in dem Studienzentrum Wiesbaden statt, aufgrund des langjährigen Arzt-Patient-Kontaktes und des bis dahin aufgebauten Vertrauens. Damit könnte ebenfalls die tendenziell größere Gewichtsabnahme der Probanden in Wiesbaden zusammenhängen.

#### 4.3.4 Änderung des Bauch- und Hüftumfanges unmittelbar nach 3 Monaten des Schienentragens

Die Messung des Bauch- und Hüftumfanges kann behilflich für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos sein. Anhand der Daten im Ergebnisteil (siehe Kapitel 3.8.1.) erkennt man, dass sich bei den meisten Probanden sowohl der Bauchumfang als auch der Hüftumfang verringert haben. Dies korrelierte jedoch nicht in jedem Fall mit der Gewichtsreduktion. Wie im Kapitel 3.8.1. bereits erwähnt, waren die Ergebnisse auf Grund von u.a. Messungenauigkeiten nicht aussagekräftig und konnten nicht in die Bewertung einbezogen werden.

Für die Zukunft sollte man das verantwortliche Teampersonal vor dem Studienbeginn besser schulen und eventuell die Probanden selbst darauf hinweisen, dass sie sich den Messpunkt ebenfalls versuchen zu merken. Die Teams sollten für das jeweilige Studienzentrum fest eingeplant werden und die Untersucher die Messungen durch eine anfängliche Schulung identisch durchführen. Es sollte ein festes Untersuchungsteam geben, damit die Untersucher eine ausreichende Erfahrung mit dem Studiendesign sammeln können, um präzise Messungen durchführen zu können. Außerdem muss zwingend die Schiene nur vom speziell geschulten Zahnarzt angepasst und kontrolliert werden.

#### 4.3.5 Unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich zu anderen Medizinprodukten, hatte die Zahnschiene kaum Nebenwirkungen. Ähnlich gebaute Zahnschienen werden heutzutage zu rein kosmetischen Zwecken (Schiene gegen Zähneknirschen, Bleaching Schiene, Korrektur der Zahnstellung) genutzt. Zu diesen Indikationen nehmen die Nutzer die Schiene jedoch zu den Mahlzeiten heraus. Die Nutzung einer solchen Zahnschiene für die Zwecke der Gewichtsreduktion ist unserer Meinung nach im Vergleich noch mehr vertretbar. Die anderen Medizinprodukte zur Gewichtsreduktion hatten ein viel höheres Nebenwirkungsprofil bzw. waren mit höheren Komplikationsrisiken behaftet. Während der Interventionen kam es unter anderem zu Phonationsstörungen<sup>136</sup> und Unmöglichkeit der normalen Nahrungsaufnahme<sup>133</sup>. Ein Vergleich zu den in Deutschland angebotenen Gewichtsreduktionsprogrammen<sup>85-91</sup>, die sich auf die Kalorienreduktion, Diät, physische Aktivität und Beratung konzentrieren und keine

Intervention vorsehen, was demzufolge keine unerwünschten Ereignisse hat, war nicht möglich. Insgesamt hatte unsere Schiene ein nebenwirkungsarmes Profil. Die aufgetretenen unangenehmen Ereignisse führten bis auf die im Kapitel 3.12. beschriebenen Kieferkrämpfe mit anschließendem Ausschluss aus der Studie, nicht zur Unterbrechung der Schienennutzung.

Die Zahnschiene ist ein nicht-invasives Medizinprodukt, dessen Einsatz und Benutzung sich im größten Teil unproblematisch gestaltet und allen Probanden mit saniertem Zahnstatus angeboten werden kann. Die Mehrheit der Probanden war mit der Zahnschiene zufrieden (60 %) und hätte diese gerne weitergetragen (76,5 %). Insgesamt war die Beurteilung der Schiene gut, aber nicht alle Probanden waren mit ihrer Nutzung und Handhabung zufrieden. Offensichtlich war das Plastikgefühl im Mund das häufigste Problem. Um ein höheres Zufriedenheitsniveau zu erzielen, könnte man eventuell weiter an den Materialeigenschaften der Schiene arbeiten, damit das intraorale Gefühl nicht so stark bemerkbar ist, sodass auch die Gewöhnungsphase, die bei unseren Probanden im Durchschnitt 4 Wochen dauerte, in der Zukunft kürzer wird.

Im Allgemeinen kann man von einer positiven Erfahrung ausgehen und eine weitere, größere Studie planen.

#### 4.4 Vorteile der Schiene

Das neue Medizinprodukt hatte gegenüber den bislang erprobten Medizinprodukten und vorhandenen Therapieoptionen Vorteile bezüglich seines Nebenwirkungsprofils, Preis-Leistung-Verhältnisses, der Handhabung und fehlender Invasivität. Wie im Kapitel 3.12. dargestellt, wurde vor allem über unangenehme Empfindungen, die keinerlei Intervention erforderten, von den Probanden berichtet. Die einzige Nebenwirkung waren die aufgetretenen Kieferkrämpfe, die keine bleibenden Beschwerden hinterließ. Die Schiene war einfach in der Handhabung, was aus den Fragebögen hervorging, erforderte keine besondere, mehrfache Supervision der Benutzung, welche bei anderen Studien im Rahmen von Fadenziehen, wöchentlichen zahnärztlichen Kontrollen der Fall war <sup>136</sup>, <sup>133</sup>. An dieser Stelle sollte hervorgehoben werden, dass die Probanden keine besondere Diät während der Anwendung der Zahnschiene befolgen mussten und alles essen sollten, was ihnen schmeckte und

worauf sie Appetit hatten, bis sie satt waren. Das Therapieziel wurde durch Verlangsamung des Essvorganges und eine Essverhaltensänderung und nicht durch eine vorgeschriebene Mengeneinschränkung der aufgenommenen Speisen erreicht. Bei dem Versuch mit der Kieferverdrahtung (siehe Kapitel 1.7.) hatten die Probanden während der Intervention zwar an Gewicht verloren, weil sie weniger gegessen haben, nahmen aber nach dem Beenden der Studie wieder zu <sup>133, 170</sup>. Ein anderes Medizinprodukt in Form von Zungenpflaster mit dem Ziel, das Schlucken zu stören bzw. zu hindern, hat zum Gewichtsverlust während der Intervention geführt. In der Nachbeobachtungsphase (4 Monate - 3 Jahre) konnte 84 % der Probanden ihr Gewicht weiter beibehalten mit der Anmerkung, dass sie die Diättempfehlungen weiterverfolgten. Eine hohe Drop-out-Rate von 38,3 % und Nebenwirkungen des Eingriffes sind zu vermerken <sup>136</sup>. Bei keinem der erprobten Medizinprodukte ging es um Verlangsamung der Nahrungsaufnahme, wie bei der hier präsentierten Zahnschiene. Die Einschränkung des bisherigen Essverhaltens und der Essgewohnheiten (z.B. Aufnahme von ausschließlich flüssiger Nahrung <sup>137, 134, 135</sup>) und zusätzliche Vorgaben wie tägliche sportliche Aktivität <sup>137</sup> sind oft eine Bedingung gewesen bei den anderen Studien zu Medizinprodukten als auch bei allen Abnehmprogrammen. Für den Langzeiterfolg stellt das eine Limitierung dar, da nicht alle Probanden so einen starken Willen haben, die Anweisungen über lange Zeit zu befolgen und sich an unbequeme Regeln bei hedonistischer Lebenseinstellung vieler Menschen zu halten. Viele Diäten müssen über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, oft 12 Monate <sup>159, 88</sup> und hängen deswegen mit einem hohen Leidensdruck zusammen, den viele Betroffenen nicht aushalten können. Dadurch könnte unter anderem in Zusammenhang mit dem fast immer auftretendem Jo-Jo-Effekt die hohe Abbruchquote der Abnehmprogrammen zustandekommen. Im Fall der Zahnschiene dauerte die Intervention 3 Monate. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um die Wirksamkeit der Schiene überhaupt zu überprüfen (proof of concept) und feststellen zu können, ob eine Verhaltensänderung eintritt. Der Einsatz der Schiene erfolgte ausschließlich zu den Mahlzeiten und die Gewöhnung dauerte im Median 4 Wochen [3 - 10 Wochen], individuell abhängig. Während der 3 Monaten erfolgte eine Essverhaltensänderung (siehe Dissertation von Pia Hüttemann), die zur Gewichtsreduktion führte. In der Nachbeobachtungsphase ohne Intervention konnte

das Gewichts weiter gehalten werden, eine weitere Gewichtsabnahme erfolgte nicht. Nach Sichtung der Literatur ist das das erste Programm unter den Evidenzbasierten überhaupt, das zur Gewichtsreduktion ohne Jo-Jo-Effekt führte, während die Probanden alles essen durften und keine weiteren Limitierungen, was ihr Essverhalten anging, hatten.

Dies lässt Rückschlüsse ziehen, dass eine längere Tragedauer der Schiene zur weiteren Gewichtsabnahme führen könnte.

Aus interner Kommunikation wissen wir, dass die Probanden dieser Studie in den drei Jahren, in denen sie insgesamt beobachtet wurden, wieder ihr Ausgangsgewicht erreicht haben. Alle Probanden gaben durchweg später den Wunsch an, die Schiene erneut tragen zu wollen.

Das Besondere an dem Programm war es, dass eine Gewichtsreduktion ohne jegliche weitere Diät oder zusätzliche physische Aktivität und vor allem ohne den befürchteten Jo-Jo-Effekt möglich war, was der klare und bedeutsamste Unterschied zu anderen Medizinprodukten und evidenzbasierten Abnehmprogrammen darstellte.

#### 4.5 Perspektiven und Verbesserungsvorschläge

Das neue, nicht-invasive Medizinprodukt stellt eine Alternative oder Ergänzung für die existierenden Abnehmprogramme für übergewichtige Personen dar.

Während der Nachuntersuchungen berichteten einige Probanden, dass sie ohne Schiene wieder merkten, schneller zu essen und deswegen die Zahnschiene gerne erneut tragen würden (siehe Dissertation von Pia Hüttemann). Das war ein klarer Hinweis dafür, dass die Tragedauer der Schiene bei der nächsten Erprobung verlängert werden oder ob ein erneuter Einsatz der Schiene nach einer Pause erfolgen sollte. Das Ziel sollte sein, die optimale Anwendungsdauer mit einer über die 3-monatige Tragedauer hinausgehende Gewichtsabnahme zu finden, damit das langsame und bewusste Essen (Verhaltensänderung) bestehen bleibt. Es ist anzunehmen, dass immer wieder längere bzw. wiederholte Tragedauer über einen deutlich längeren Zeitraum sinnvoll für eine weitere Gewichtsreduktion bzw. Erhalt der Gewichtsreduktion sein würde. Außerdem ist es durchaus vorstellbar, dass die Zahnschiene zur Gewichtsreduktion ergänzend zu evidenzbasierte

Abnehmprogrammen eingesetzt werden kann. Ein weiterer Faktor, der eine weitere Gewichtsreduktion bewirken kann, wäre eine zusätzliche sportliche Betätigung. Bei einer größeren Fallzahl wäre dann auch die frühzeitige Identifikation von Responder und Non-Responder möglich. Darüber hinaus sollte der Wirkmechanismus der Schiene mithilfe eines experimentellen Designs belegt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Gewichtsreduktionsprogramme bei Adipositas scheitern meist an der im Anschluss eintretenden erneuten Gewichtszunahme. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die Hypothese zu untersuchen, ob ein neues intraorales nicht-invasives Medizinprodukt bei Nutzung zu jeder Mahlzeit über eine Kauflächenreduktion zu einer Gewichtsreduktion bei Probanden mit Adipositas führte und ob das reduzierte Gewicht auf Dauer aufrechterhalten werden konnte.

Hierzu wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten, multizentrischen Pilot-Studie 35 übergewichtige Probanden mit mindestens zwei frustranen Abnehmversuchen rekrutiert (29 Frauen, 6 Männer, BMI: 32,2 kg/m<sup>2</sup> [29,7 - 37,8], Alter 47 Jahre [28 - 56]). Die Probanden trugen die Zahnschienen über einen Zeitraum von 3 Monaten zu jeder Mahlzeit und wurden in der Nachbeobachtungsphase von insgesamt 12 Monaten weiter begleitet, ohne die Schiene tragen zu dürfen. Während der gesamten Studie sollten sie keine Diät halten, essen was sie mögen und bis sie satt werden und keine Kalorien zählen.

Durch die Zahnschiene erzielten die Probanden einen signifikanten Gewichtsverlust von initial 89,4 kg [81,1 - 106,3] um 1,4 kg [-2,6 bis -0,4] ( $p = 0,006$ ) nach 1 Monat und nahmen weiter bis zum Ende der Tragedauer nach 3 Monaten um insgesamt 2,7 kg (-4,6 bis -0,8,  $p = 0,003$ ) ab. Im Gegensatz dazu blieb das Körpergewicht der Probanden während der Wartekontrollzeit von 3 Monaten vor Schienenerhalt jeweils unverändert. Im intraindividuellen als auch Gruppenvergleich nahmen diese anschließend mit der Schiene signifikant ab ( $p = 0,042$ ). In der Nachbeobachtungsphase von 9 Monaten hielten die Probanden ihr Gewicht. 70 % der Probanden würde die Schiene weiterempfehlen bzw. 76,5 % hätte die Schiene gerne über längere Tragedauer gehabt, unabhängig von dem Ausmaß der Gewichtsreduktion. Es traten unerwünschte Nebenwirkungen auf wie: Kieferkrämpfe, unangenehmes Fremdkörper- bzw. Ekelgefühl, nicht interventionsbedürftige intraorale Verletzungen, und Schwierigkeiten beim Abbeißen fester Nahrung.

Dieses ist das erste nicht-invasive Medizinprodukt, das eine Gewichtsreduktion über eine Veränderung der Essgewohnheiten bewirkt. Besonders hervorzuheben ist, dass

die Probanden bis zum Sattwerden essen durften und nachfolgend ihr Gewicht über 12 Monaten hielten. Somit wirkte die Schiene sogar über die eigentliche Tragedauer hinaus. Dieses Medizinprodukt stellt daher eine Alternative bzw. Ergänzung für bisher bekannte Gewichtsreduktionsprogramme dar. Dieses muss in einer größeren konfirmatorischen Folgestudie verifiziert werden.

Wenn das Medizinprodukt in einer größeren Studie weiter untersucht wird und unsere positiven Ergebnisse verifiziert werden, sollte die Zahnschiene als medizinisch nachgewiesenes Produkt zur Gewichtsreduktion von den Krankenkassen übernommen und Teil der Adipositas therapie werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ryan DH, Parkin CG, Longley W, Dixon J, Apovian C and Bode B. Efficacy and Safety of an Oral Device to Reduce Food Intake and Promote Weight Loss. *Obesity Science & Practice*. 2017;n/a-n/a.
2. WHO. Obesity and overweight. 2018.
3. Reilly JJ and Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:891-8.
4. Collaborators TGO. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:13-27.
5. Wang Y and Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6-28.
6. WHO GHO. Prevalence of overweight among adults, BMI  $\geq$  25, age-standardized. 2017.
7. World Health Organisation. Obesity. 2016.
8. WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. Diet and physical activity for health. 2006.
9. World Health Organisation. Obesity and overweight. 2015;2015.
10. Center for Disease Control and Prevention. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity. 2015.
11. Clark AL, Fonarow GC and Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. *J Card Fail*. 2011;17:374-80.
12. Tsujimoto T and Kajio H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:2739-2749.
13. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior J-C, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ and Pichard C. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23:1226-1243.
14. Pirlich M, Plauth M and Lochs H. Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. *Aktuel Ernährungsmed*. 1999;24:81-90.
15. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;80:649-80.
16. Heymsfield SB, Wang J, Lichtman S, Kamen Y, Kehayias J and Pierson RN, Jr. Body composition in elderly subjects: a critical appraisal of clinical methodology. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1167-75; discussion 1231-5.
17. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD and Bembien DA. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60:709-23.
18. Bachrach LK. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 2:983-8.
19. Cohn SH. In vivo neutron activation analysis: state of the art and future prospects. *Med Phys*. 1981;8:145-54.

20. Lozano Berges G, Matute Llorente A, Gomez Bruton A, Gonzalez Aguero A, Vicente Rodriguez G and Casajus JA. Body fat percentage comparisons between four methods in young football players: are they comparable? *Nutr Hosp*. 2017;34:1119-1124.
21. Ursula G. Kyle ea. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23:1226–1243.
22. Input D. *Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe*. 3 ed. Darmstadt, Germany; 2005.
23. Dixon JB, Strauss BJ, Laurie C and O'Brien PE. Changes in body composition with weight loss: obese subjects randomized to surgical and medical programs. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1187-98.
24. Foster-Schubert K, Alfano C, Duggan C, Xiao L, Campbell K, Kong A, Bain C, Wang C, Blackburn G and McTiernan A. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese post-menopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1628-38.
25. Ashtary-Larky D, Ghanavati M, Lamuchi-Deli N, Payami SA, Alavi-Rad S, Boustaninejad M, Afrisham R, Abbasnezhad A and Alipour M. Rapid Weight Loss vs. Slow Weight Loss: Which is More Effective on Body Composition and Metabolic Risk Factors? *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15:e13249.
26. Vazquez JA and Janosky JE. Validity of bioelectrical-impedance analysis in measuring changes in lean body mass during weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:970-5.
27. Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:449s-452s.
28. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lillenthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, A MWJS and Pichard C. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430-53.
29. Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN, Jr. and Heymsfield SB. Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol*. 1991;261:E199-203.
30. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR and Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:694-701.
31. *Ärzteblatt.de*. „Speckröllchen“ als Mortalitätsrisiko. 2008;2015.
32. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM and Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
33. Ebbert JO, Elrashidi MY and Jensen MD. Managing overweight and obesity in adults to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:445.
34. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA and Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:R581-600.

35. Lenard NR and Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16 Suppl 3:S11-22.
36. O'Rourke R W. Metabolic thrift and the genetic basis of human obesity. *Ann Surg*. 2014;259:642-8.
37. Dalle Grave R, Centis E, Marzocchi R, El Ghoch M and Marchesini G. Major factors for facilitating change in behavioral strategies to reduce obesity. *Psychol Res Behav Manag*. 2013;6:101-10.
38. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Naslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Ryden M, Frisen J and Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783-7.
39. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:1188-96.
40. Zheng H, Lenard NR, Shin AC and Berthoud HR. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 2:S8-13.
41. Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, Engel JA and Dickson SL. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12:141-51.
42. Hall KD, Hammond RA and Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. *Am J Public Health*. 2014;104:1169-75.
43. Pape HCK, A.; Silbernagl, S. . Energiehaushalt und Kontrolle des Körpergewichts. In: T. Verlag, ed. *Physiologie Stuttgart*, Germany: Georg 2014(7): KG. 1028.
44. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL and Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*. 2011;378:826-37.
45. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC and Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392-404.
46. Vartanian LR, Schwartz MB and Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2007;97:667-75.
47. Malik VS, Schulze MB and Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:274-88.
48. Rosenheck R. Fast food consumption and increased caloric intake: a systematic review of a trajectory towards weight gain and obesity risk. *Obes Rev*. 2008;9:535-47.
49. French SA, Story M and Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:309-35.
50. Darmon N and Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1107-17.
51. Oddo VM and Jones-Smith JC. Gains in income during early childhood are associated with decreases in BMI z scores among children in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1225-31.

52. Kurth BM and Schaffrath Rosario A. [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50:736-43.
53. Epstein LH and Wing RR. Behavioral treatment of childhood obesity. *Psychol Bull*. 1987;101:331-42.
54. Leslie WS, Hankey CR and Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *Qjm*. 2007;100:395-404.
55. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. DDGD, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014.
56. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL and Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
57. Westphal SA. Obesity, Abdominal Obesity, and Insulin Resistance. *Clinical Cornerstone*. 2008;9:23-31.
58. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J and Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
59. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF and Adam HO. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001;12:13-21.
60. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF and Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-78.
61. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA and Speizer FE. WEIGHT AS A RISK FACTOR FOR CLINICAL DIABETES IN WOMEN. *American Journal of Epidemiology*. 1990;132:501-513.
62. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F and Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000;23:1278-83.
63. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdag-Turan I and Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes*. 2016;7:45-9.
64. Kozakova M and Palombo C. Diabetes Mellitus, ArterialWall, and Cardiovascular Risk Assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13.
65. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH and Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159-69.
66. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
67. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, Zhao Y and Wang C. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:291-7.
68. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, Hazes JM, Belo JN, Lievense AM and Bierma-Zeinstra SM. Body mass index associated with onset and progression of

- osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:158-62.
69. Miller GD, Nicklas BJ, Davis C, Loeser RF, Lenchik L and Messier SP. Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1219-30.
  70. Janssen I. Morbidity and mortality risk associated with an overweight BMI in older men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1827-40.
  71. Gonnelli S, Caffarelli C and Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11:9-14.
  72. Himes CL and Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:124-9.
  73. Larsson U, Karlsson J and Sullivan M. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life--a Swedish population study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:417-24.
  74. Bundesamt S. Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10), Geschlecht, Altersgruppen. ICD10-E65-E68 Adipositas und sonstige Überernährung. 2015.
  75. Hilbert A, Rief W and Braehler E. Stigmatizing attitudes toward obesity in a representative population-based sample. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1529-34.
  76. Puhl RM and Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:941-64.
  77. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.
  78. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA and Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev*. 2011;69:419-31.
  79. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:397-415.
  80. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A and Wagenknecht L. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-1486.
  81. Van Gaal LF, Wauters MA and De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Suppl 1:S5-9.
  82. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK and Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii-iv, 1-182.
  83. Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE and Wing RR. Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *Am J Clin Nutr*. 2007;85:954-9.
  84. Paul-Ebhohimhen V and Avenell A. A systematic review of the effectiveness of group versus individual treatments for adult obesity. *Obes Facts*. 2009;2:17-24.
  85. Rademacher CO, H. ICH nehme ab – das evaluierte Konzept der DGE zur Gewichtsreduktion und langfristigen Umstellung auf eine vollwertige Ernährung. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2008;2:67-73.
  86. Austel A PF, Tempelmann A, Stotz-Jonas B, Ellrott T,. Evaluation eines tailorisierten computergestützten Gewichtsmanagementsprogramms mit 46.000 Teilnehmern. *Obes Facts*. 2012:28–9.

87. Gerwig U. Weight Watchers – das Konzept und die wissenschaftliche Basis. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2008;2:74-78.
88. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, Aston LM, Holzapfel C, Stoll J, Amann-Gassner U, Simpson AE, Fuller NR, Pearson S, Lau NS, Mander AP, Hauner H and Caterson ID. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1485-92.
89. Walle H BC. LEAN-Studie II: 1-Jahresergebnisse eines ambulanten, ärztlich betreuten Ernährungskonzepts. *Adipositas*. 2011:15–24.
90. Lagerstrom D, Berg A, Haas U, Fuchs R, Göhner W, Predel H.-G., Berg A, Hamm M.; Das M.O.B.I.L.I.S.- Schulungsprogramm: Bewegungstherapie und Lebensstilintervention bei Adipositas und diabetes. . *Diabet Aktuell* 2013:5–11.
91. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Low T, Wechsler JG, Bischoff G, Austel A and Ellrott T. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:614-24.
92. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP and Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998;352:167-72.
93. Padwal R, Li SK and Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:Cd004094.
94. Ellrichmann M, Kapelle M, Ritter PR, Holst JJ, Herzig KH, Schmidt WE, Schmitz F and Meier JJ. Orlistat inhibition of intestinal lipase acutely increases appetite and attenuates postprandial glucagon-like peptide-1-(7-36)-amide-1, cholecystokinin, and peptide YY concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3995-8.
95. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP and Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf*. 2008;31:53-65.
96. European Medicines Agency. Xenical: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
97. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, Andreasen AH, Jensen CB and DeFronzo RA. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314:687-99.
98. Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB and le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:491-9.
99. Yen M and Ewald MB. Toxicity of Weight Loss Agents. *Journal of Medical Toxicology*. 2012;8:145-152.
100. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie CAfAC-A. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas. 2010.
101. Zur Wiesch CS, Lautenbach A and Aberle J. [Adipositas - new aspects in internistic care before and after bariatric surgery]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141:1437-1440.
102. Colquitt JL, Picot J, Loveman E and Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:Cd003641.

103. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC and Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2013;347:f5934.
104. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219-34.
105. Diseases NloDaDaK. Bariatric Surgery Side Effects. July 2016.
106. Chang SH, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ and Colditz GA. Bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg*. 2014;149:275-87.
107. Leibel RL, Rosenbaum M and Hirsch J. Changes in Energy Expenditure Resulting from Altered Body Weight. *New England Journal of Medicine*. 1995;332:621-628.
108. Jeffery R. Does weight cycling present a health risk? *American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;63:452-455
109. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A and Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365:1597-604.
110. Brunstrom JM. Associative learning and the control of human dietary behavior. *Appetite*. 2007;49:268-71.
111. Higginson AD and McNamara JM. An adaptive response to uncertainty can lead to weight gain during dieting attempts. *Evol Med Public Health*. 2016;2016:369-80.
112. Strohacker K, Carpenter KC and McFarlin BK. Consequences of Weight Cycling: An Increase in Disease Risk? *Int J Exerc Sci*. 2009;2:191-201.
113. Kershaw EE and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-56.
114. Curioni CC and Lourenco PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1168-74.
115. Middleton KM, Patidar SM and Perri MG. The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13:509-17.
116. Hetherington MM and Regan MF. Effects of chewing gum on short-term appetite regulation in moderately restrained eaters. *Appetite*. 2011;57:475-82.
117. Pape HCK, A.; Silbernagl, S.; Kurtz, A.; Klinker, R.; *Physiologie*. 7. ed. Stuttgart, Germany; 2014.
118. Ärzteblatt.de. Studie: Schnelles Essen macht dick,. 2008.
119. Leong SL, Madden C, Gray A, Waters D and Horwath C. Faster Self-Reported Speed of Eating Is Related to Higher Body Mass Index in a Nationwide Survey of Middle-Aged Women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2011;111:1192-1197.
120. Karfopoulou E, Brikou D, Mamalaki E, Bersimis F, Anastasiou CA, Hill JO and Yannakoulia M. Dietary patterns in weight loss maintenance: results from the MedWeight study. *Eur J Nutr*. 2016.
121. Spiegel TA, Kaplan JM, Tomassini A and Stellar E. Bite size, ingestion rate, and meal size in lean and obese women. *Appetite*. 1993;21:131-45.

122. Blundell JE. Appetite disturbance and the problems of overweight. *Drugs*. 1990;39 Suppl 3:1-19.
123. Shah M, Copeland J, Dart L, Adams-Huet B, James A and Rhea D. Slower Eating Speed Lowers Energy Intake in Normal-Weight but not Overweight/Obese Subjects. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 114:393-402.
124. Forde CG, van Kuijk N, Thaler T, de Graaf C and Martin N. Oral processing characteristics of solid savoury meal components, and relationship with food composition, sensory attributes and expected satiation. *Appetite*. 2013;60:208-219.
125. Foster KD, Grigor JMV, Cheong JN, Yoo MJY, Bronlund JE and Morgenstern MP. The Role of Oral Processing in Dynamic Sensory Perception. *Journal of Food Science*. 2011;76:R49-R61.
126. Persson PB and Bondke Persson A. Hunger, craving and appetite. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;221:3-5.
127. Bray GA and Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature*. 2000;404:672-7.
128. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ and Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32 Suppl:i-iv, 1-112.
129. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Grunder G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rosch F, Mann K and Bartenstein P. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1783-9.
130. Wang GJ, Volkow ND and Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*. 2002;6:601-9.
131. Avena NM, Rada P and Hoebel BG. Sugar and Fat Bingeing Have Notable Differences in Addictive-like Behavior. *J Nutr*. 2009;139:623-8.
132. Small DM, Jones-Gotman M and Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*. 2003;19:1709-15.
133. Garrow JS and Gardiner GT. Maintenance of weight loss in obese patients after jaw wiring. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:858-60.
134. Walden HM, Martin CK, Ortego LE, Ryan DH and Williamson DA. A new dental approach for reducing food intake. *Obes Res*. 2004;12:1773-80.
135. McGee TL, Grima MT, Hewson ID, Jones KM, Duke EB and Dixon JB. First Australian experiences with an oral volume restriction device to change eating behaviors and assist with weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:126-33.
136. Chugay PN and Chugay NV. Weight Loss Tongue Patch: An Alternative Nonsurgical Method to Aid in Weight Loss in Obese Patients. *The American Journal of Cosmetic Surgery*. 2014;31:26-33.
137. Vassimon HS, Pigoli DR, de Oliveira Neto FV, Palhares A, Haddad AL, Padovani CR, Mazzoni A and Nogueira CR. Intermaxillary fixation as co-adjuvant treatment for morbid obesity. *Obes Surg*. 2004;14:829-32.
138. von Seck P, Sander FM, Lanzendorf L, von Seck S, Schmidt-Lucke A, Zielonka M and Schmidt-Lucke C. Persistent weight loss with a non-invasive novel medical device to change eating behaviour in obese individuals with high-risk cardiovascular risk profile. *PLoS One*. 2017;12:e0174528.

139. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Medizinprodukte.
140. Lean ME, Han TS and Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*. 1995;311:158-61.
141. Lampert T, Kroll LE, Müters S and Stolzenberg H. Messung des sozioökonomischen Status in der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56:131-143.
142. Bellach B-M, Ellert U and Radoschewski M. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2000;43:210-216.
143. Pudiel VW, J. . Fragebogen zum Essverhalten: Handanweisung. Eating Intervention. *Göttingen, Hogrefe*. 1989.
144. Stunkard AJ and Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29:71-83.
145. Flint A, Raben A, Blundell JE and Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:38-48.
146. Kolotkin RL, Head S, Hamilton M and Tse CK. Assessing Impact of Weight on Quality of Life. *Obes Res*. 1995;3:49-56.
147. (EASO). EAftSoO. Guidelines for the management of obesity in adults. . 2002.
148. Bundesamt S. Arbeitsmarkt. *Statistisches Jahrbuch*. 2017.
149. Bundesgesundheitsministerium. Daten des Gesundheitswesens. 2016.
150. Bundesamt S. Familien und Familienmitglieder mit minderjährigen Kindern in der Familie. 2016.
151. Epstein LH, Wing, R. R., Koeske, R., Valoski, A. A Comparison of Lifestyle Exercise, Aerobic Exercise, and Calisthenics on Weight Loss in Obese Children *Behav Ther*. 1985;16:345–356.
152. Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Chideya S, Marchi KS, Metzler M and Posner S. Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *Jama*. 2005;294:2879-88.
153. Burke LE, Wang J and Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:92-102.
154. Soini S, Mustajoki P and Eriksson JG. Weight loss methods and changes in eating habits among successful weight losers. *Ann Med*. 2016;48:76-82.
155. Finnis DG, Kaptchuk TJ, Miller F and Benedetti F. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*. 2010;375:686-95.
156. Moher D, Dulberg CS and Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *Jama*. 1994;272:122-4.
157. Sterne JAC and Smith GD. Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? *Bmj*. 2001;322:226-31.
158. Röhrig B, du Prel JB and Blettner M. Study Design in Medical Research: Part 2 of a Series on the Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:184-9.
159. Scholz GHF, G.; Scholz, M.; Klepzig, Y.; Gutknecht, D.; Kellner, K.; Rademacher, C.; Oberritter, H.; Hauner, H. Evaluation des DGE-Selbsthilfeprogramms „ICH nehme ab“. Gewichtsverlust, Ernährungsmuster und Akzeptanz nach einjähriger beratergestützter Intervention bei übergewichtigen Personen. *Ernährungs-Umschau* 2005.

160. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM and Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med*. 1993;329:1008-12.
161. Kakinami L, Gauvin L, Barnett TA and Paradis G. Trying to lose weight: the association of income and age to weight-loss strategies in the U.S. *Am J Prev Med*. 2014;46:585-92.
162. Hadziabdic MO, Mucalo I, Hrabac P, Matic T, Rahelic D and Bozиков V. Factors predictive of drop-out and weight loss success in weight management of obese patients. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28 Suppl 2:24-32.
163. Yackobovitch-Gavan M, Steinberg DM, Endevelt R and Benyamini Y. Factors associated with dropout in a group weight-loss programme: a longitudinal investigation. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28 Suppl 2:33-40.
164. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, de las Fuentes L, He S, Okunade AL, Patterson BW and Klein S. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab*. 2016;23:591-601.
165. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM and Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2985-3023.
166. Stiegler P and Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med*. 2006;36:239-62.
167. Saris WH. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19 Suppl 4:S113-6.
168. Ford MA, Haskins MA and Nahar VK. Does adherence to a motivational counseling program impact weight loss? *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11:13-17.
169. Berning J. The role of physicians in promoting weight loss. *Econ Hum Biol*. 2015;17:104-15.
170. Farquhar DL, Griffiths JM, Munro JF and Stevenson F. Unexpected weight regain following successful jaw wiring. *Scott Med J*. 1986;31:180.
171. Verbraucherschutz. BdJuf. Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) § 3 Begriffsbestimmungen [Available from: [http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/\\_3.html](http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/_3.html)].
172. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Medizinprodukte [Available from: [http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/_node.html)].

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aleksandra Nowak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *„Persistierende Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas durch ein innovatives nicht-invasives Medizinprodukt und Beeinflussung des individuellen adipositas-assoziierten Risikos“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (s. „Uniform Requirements for Manuscripts“ des ICMJE; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Aachen, den **15.03.2019**

---

(Aleksandra Nowak)

## 8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit direkt und indirekt beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Promotorin PD Dr. Caroline Schmidt-Lucke. Nicht nur für die Ermöglichung der Promotion, aber auch für die ständige Unterstützung, Motivation und die beste Betreuung, die man sich als Doktorandin nur wünschen kann.

Herrn Professor A. Schmidt-Lucke, für die initiale Patientenbetreuung, sehr erfolgreiche Zusammenarbeit, seine Zeit und Unterstützung.

Allen Mitarbeiter der MEDIACC: Renata Schuck, für die guten Ratschläge, Hilfe bei Organisation der Arbeit und für ihre ständig gute Laune und Dr. Jessica Königsman, für Ihre wissenschaftliche Unterstützung und Dasein bei jeglichen Fragen.

Meine Danksagung geht auch nach Wiesbaden, unser zweites Studienzentrum, wo in der Praxis Dr. Peter von Seck und Renate Litsch immer sehr bemüht waren um eine gute Zusammenarbeit und Patientenbetreuung.

Pia Hüttemann, für 12 Monate Zusammenarbeit, gegenseitige Motivierung und Unterstützung, für Ihre positive Einstellung und ansteckendes Durchhaltevermögen.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken: Barbara und Waldemar Nowak, ohne welchen ich nicht so weit gekommen wäre.

Za każdą chwilę spędzoną z Nimi i za każde słowo i radę od Nich otrzymane. Za wychowanie, ogrom miłości i za wytrwałość, ktorej mnie nauczyli. Za wspieranie każdego dnia i przypominanie, co jest w życiu ważne. Bez Was nie doszłabym tak daleko!