



universität
wien

Magisterarbeit

Titel der Magisterarbeit:

From Disease to Diseasome

Verfasser:

Martin Sachs Bakk. rer. nat.

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaft (Mag.rer.nat.)

Wien, im Juni 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 066826

Studienrichtung lt. Studienblatt: Sportwissenschaften

Betreuer: O. Univ.- Prof. Dr. Norbert Bachl

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir stets Vertrauen und Geduld entgegengebracht haben. Besonderen Dank gilt Katja, meinen Eltern, meiner Schwester Daniela.

Bedanken möchte ich mich auch bei Univ.- Prof. Dr. Norbert Bachl für die Betreuung dieser Arbeit.

Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt, inwieweit Bewegungsmangel bei der Entstehung von chronischen Erkrankungen beteiligt ist und welche Mechanismen verschiedene, scheinbar unterschiedliche Erkrankungen miteinander verbinden. Es wird gezeigt, wie Inaktivität eine Reihe von Folgereaktionen in Gang setzt die signifikanten Einfluss auf die Entstehung metabolischer und neurodegenerativer Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes, endothelale Dysfunktion, Brust- und Darmkrebs, Alzheimer und Depression haben. Vermittelt wird diese Wirkung über Adipokine die primär von viszeralem Fettgewebe in umliegendes Gewebe und in in die Blutzirkulation ausgeschüttet werden. Sie beeinflussen auf para- und endokrine Weise die Funktionen der umliegenden und peripheren Organe.

Die in der Arbeit skizzierten Adipozytokine sind Resistin, Leptin, Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-10, C-reaktives Protein und Adiponektin. Die verstärkte Immunantwort, infolge der erhöhten Zytokinproduktion, richtet sich gegen körpereigenes Gewebe und begünstigt so ein entzündetes Milieu das den Nährboden für zahlreiche chronische Erkrankungen bietet. Im Gegensatz dazu bietet regelmäßige körperliche Aktivität Schutz vor diesem Prozess. Während körperlicher Aktivität werden durch die Aktivierung der Akut Phase Reaktion Proteine gebildet, die in ähnlicher Form wie das Fettgewebe lokal oder peripher auf die Blutgefäße oder die Leber wirken. Myokine werden nur von der arbeitenden Muskulatur produziert und ausgeschüttet. Sie wirken den chronischen Entzündungszuständen, durch Senkung der proinflammatorischen Zytokine des Fettgewebes, entgegen und beschreiben den positiven Effekt körperlicher Aktivität. Dieser wurde in der Vergangenheit als „exercise factor“ dargestellt. Das bekannteste Myokin ist das gp130 Rezeptor Zytokine Interleukin-6, das sowohl entzündungsfördernde als auch -hemmende Wirkung besitzt und daher kontrovers diskutiert wird. Weitere hier behandelte Myokine sind Interleukin-8, Interleukin-15 und Brain-derived Neurotropic Factor (BDNF).

Anhand einer Literaturrecherche, die mithilfe der Datenbanken Pubmed und Hugenetnavigator durchgeführt wurde, wird gezeigt, welchen Einfluss Myokine auf die Entstehung und den Verlauf von Typ 2 Diabetes, endothelalen Dysfunktionen, Brust- und Dickdarmkrebs, Alzheimer und Depression haben. Dabei werden alle relevanten Artikel eingeschlossen die bis Mitte April 2011 publiziert wurden. Die Disziplin der Public Health Genomik beschäftigt sich mit der Übertragung genombasierter Information auf die Gesundheitsförderung. Es werden genetische Konzepte dargestellt, die das Entstehen von Mutationen erklären und deren Auswirkungen skizzieren. Es wird gezeigt, dass bedeutende genetische Effekte innerhalb der Myokine IL-6, IL-8 und BDNF nachgewiesen wurden und inwieweit diese genetischen Polymorphismen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf chronischer Erkrankungen haben.

Abstract

The paper gives an overview of a new research approach that does not consider already incurred diseases, but the mechanisms that are involved in the progress of pathophysiology. It shows how physical inactivity starts a number of subsequent reactions with significant influence on the development of metabolic and neurodegenerative diseases such as type 2 diabetes, endothelial dysfunction, breast- and colon cancer, alzheimer's disease and depression. This effect is primary mediated by adipokines which are produced by visceral adipose tissue and released into the surrounding tissues and into the circulation. Due to the autocrine, paracrine and endocrine system they influence the surrounding and peripheral organs. This enhanced immune response caused by the increased cytokine production attacks the body's own tissues and thus favors an inflammatory milieu which gives rise to numerous chronic diseases. This paper outlines the adipocytokines resistin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, C-reactive protein and adiponectin.

In contrast, regular physical activity provides protection against this inflammatory response. During physical activity the acute phase response is activated. It produces proteins which act in a hormone like manner. Myokines are only produced and distributed by the working muscles. They suppress the chronic inflammatory condition and mediate the positive effect of physical activity, which was shown in the past as the "exercise factor". The best known myokine is the gp130 receptor cytokines interleukin-6, which possesses both pro- and anti-inflammatory effects and is therefore controversially discussed. In this paper the myokines interleukin-8, interleukin-15 and brain-derived neurotropic factor (BDNF) are described.

Based on a literature search conducted via the PubMed database and the Hugenetnavigator, the impact of myokines on the development and progression of type 2 diabetes, endothelial dysfunction, breast and colon cancer, Alzheimer's and depression is shown. All relevant articles published until April 2011 are included.

The discipline of Public Health Genomics provides the transmission of genome-based information into the public health promotion. In this context, genetic concepts are presented that explain the emergence of mutations and their effects on the disease. It is shown that significant genetic effects were detected within the different myokines IL-6, IL-8 and BDNF and how they impact the development and progression of chronic diseases.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Hinführung zur Fragestellung.....	10
1.2	Methode der Bearbeitung.....	10
1.3	Relevanz.....	11
2	Genetische Grundlagen	11
2.1	Das Menschliche Genom.....	13
2.2	Mutationen und Polymorphismen.....	13
2.3	Einteilung genetisch bedingter Erkrankungen.....	16
2.3.1	Klassische Mendel'sche Erbleiden.....	17
2.3.2	Multifaktorielle Krankheiten mit monogenem Leitdefekt.....	18
2.3.3	Multifaktorielle Krankheiten ohne monogenem Leitdefekt.....	18
2.4	Faktoren bei der Krankheitsentstehung komplexer Erkrankungen.....	19
2.4.1	Gen- Umwelt Interaktionen.....	19
2.4.2	Gen-Gen Interaktion.....	22
2.4.3	Epistasie.....	22
2.4.4	Pleiotrophie.....	22
2.4.5	Penetranz.....	22
2.4.6	Genetische Heterogenität.....	23
2.4.7	Genomic Imprinting.....	23
2.5	Unterscheidung zwischen Geneffekt und Umwelteffekt.....	23
2.5.1	Heritabilität.....	23
2.5.2	Zwillingsforschung.....	24
2.5.3	Migrationsstudien.....	24
2.6	Omics.....	26
2.6.1	Genomik.....	26
2.6.2	Epigenomik.....	26
2.6.3	Nutrigenomik.....	27
2.6.4	Proteomik.....	28
2.6.5	Proteogenomik.....	28
2.6.6	Pharmakogenomik.....	28
2.7	Individualisierte Medizin.....	29

3	Public Health Genomik (PHG)	31
3.1	Einführung	31
3.2	Begriffsbestimmung	31
3.3	Rahmenkonzept	33
3.4	Aufgabenbereiche	36
3.4.1	Steuerung der Kommunikation	36
3.4.2	Politikberatung	36
3.4.2.1	Ethische Aspekte	37
3.4.1.2	Verbraucherschutz	37
3.4.2.3	Direct-to-customer Gen Tests	38
3.4.3	Entwicklung von Gesundheitsdienstleistungen	39
3.4.3.1	Genetische Tests	40
3.4.3.2	Genetisches Screening	40
3.4.3.3	Surveillance	40
3.4.3.4	Mainstreaming Genetics	41
3.5	Aufklärung und Ausbildung	41
3.6	Zusammenfassung	41
4	Begriffsbestimmung	42
4.1	Einführung	42
4.2	Bestimmung körperlicher Aktivität	42
4.3	Risikofaktorenmodell	44
5	Risikofaktoren	46
5.1	Sitzende Lebensführung und Fehlernährung	46
5.2	Bewegungsmangel	48
5.3	Abdominale Adipositas	51
5.4	Chronische niedriggradige Entzündungen	53
5.5	Metabolisches Syndrom	55
6	Diseasome	58
6.1	Definition	58
6.2	Diseasome körperlicher Inaktivität	59
7	Zytokine	61
7.1	Adizytokine	63
7.1.2	TNF-alpha	64
7.1.3	Leptin	65
7.1.4	C-Reaktives Protein	66

7.1.5	Resistin	67
7.1.6	Adiponektin	68
7.1.7	Interleukin-10	69
7.2	Myokine.....	69
7.2.1	Das Myokin-Konzept.....	69
7.2.2	Interleukin-6	73
7.2.3	Interleukin-8	74
7.2.4	Interleukin-15	76
7.2.5	Brain-derived neurotropic factor (BDNF).....	76
7.3	Zusammenfassung.....	77
8	Krankheiten des Diseasome körperlicher Inaktivität und der Einfluss von Myokinen	79
8.1	Diabetes Mellitus Type II	79
8.1.2	Einleitung	79
8.1.3	Myokine und Type 2 Diabetes.....	84
8.2	Endothele Dysfunktion	88
8.2.1	Einleitung	88
8.2.2	Myokine und endotheliale Dysfunktion.....	91
8.3	Krebserkrankungen.....	96
8.3.1	Brustkrebs.....	97
8.3.2	Dickdarmkrebs.....	101
8.4	Erkrankungen der kognitiven Fähigkeiten	105
8.4.1	Alzheimer Demenz.....	105
8.4.2	Depression.....	109
9	Zusammenfassung und Resümee	113
10	Verzeichnisse	113
10.1	Literaturverzeichnis	120
10.2	Abbildungsverzeichnis.....	158
10.3	Tabellenverzeichnis.....	158

1 Einleitung

Eine wichtige Aufgabe der zukünftigen Gesundheitsvorsorge wird es sein, Interventionen zu entwickeln um Krankheiten effizient bekämpfen zu können und so die Morbidität und Mortalität innerhalb von Populationen zu verringern. Gerade körperliche Aktivität erfüllt diese Kriterien, stellt es doch ein hochwirksames Instrumentarium zur Bekämpfung von unterschiedlichen Erkrankungen zur Verfügung. Der positive Effekt körperlicher Aktivität für die individuelle Gesundheitsförderung ist unumstritten, das zeigen viele Studien. Umgekehrt wurde gezeigt, dass mangelnde Bewegung und eine sitzende Lebensführung mit vielen Krankheiten einhergeht.

2003 gelang die Entschlüsselung des menschlichen Genoms. Dies löste einen Hype in der Forschung nach den genetischen Grundlagen menschlicher Erkrankungen aus. Verschiedene Methoden wurden seither entwickelt und werden angewandt um mögliche Krankheitsgene zu lokalisieren. Rund um die Erkenntnisse, die aus der menschlichen Genomforschung gewonnen werden, etablieren sich neue Forschungsfelder die darauf abzielen genomische Informationen für das Gesundheitswesen nützlich zu machen. Hier hat sich in den letzten Jahren eine Teildisziplin der Public Health, nämlich die Public Health Genomik, hervorgetan. Ziel dieser Disziplin ist es, vielversprechende Forschungsansätze zu unterstützen und auf Bevölkerungsebene zu übertragen. Gerade Erkenntnisse zur Wirksamkeit körperlicher Aktivität haben hier Relevanz, sind sie doch ein kostengünstiges Instrumentarium um Krankheiten vorzubeugen.

Die hier vorliegende Arbeit beschreibt detailliert einen Mechanismus der körperliche Inaktivität mit zahlreichen chronischen Krankheiten verlinkt. Den Ausgangspunkt der Beschreibung bildet körperliche Inaktivität und die sitzende Lebensführung. Sie bilden die Basis für den Verlauf eines Erkrankungszyklus, der über die Akkumulation von Fett an den falschen Stellen zu chronischen Entzündungen führt. Zahlreiche metabolische Störungen, welche unter dem metabolischen Syndrom zusammengefasst werden, können folgen.

Die Verbindung zwischen den einzelnen Stadien dieser Kaskade wird durch hormon-ähnliche Botenstoffe, den sogenannten Zytokinen, vermittelt. Sie werden von Zellen der Immunabwehr, von Fettzellen und während körperlicher Aktivität, auch von der Muskulatur ausgeschüttet. Besondere Relevanz kommt in dieser Arbeit den von der Muskelfasern ausgesendeten Myokinen zu. Es wird gezeigt in welcher Weise sie in der Lage sind Krankheiten vorzubeugen und die Prognose bei bestehenden Krankheiten zu verbessern. Dabei wird deutlich, dass Krankheiten die scheinbar nichts miteinander gemeinsam haben durch einen Mechanismus miteinander verbunden sind.

Kapitel 1 dieser Arbeit führt den Leser in die Grundlagen der genetischen und genomischen Forschung ein. Es wird eine genetische Einführung gegeben, außerdem werden Grundbegriffe der genetischen Forschung erklärt. Der Unterschied zwischen Genetik und Genomik wird thematisiert.

Kapitel 2 stellt die Forschungsrichtung der Public Health Genomik (PHG) vor. Diese Forschungsrichtung beschäftigt sich mit der Übertragung genombasierter Informationen in die Gesundheitsförderung. Dabei wird auf die Definition und die Aufgaben der PHG eingegangen.

Das dritte Kapitel skizziert den für diese Arbeit relevanten Begriff der körperlichen Aktivität. Weiters wird das Risikofaktorenmodell vorgestellt, auf dessen Basis die Einteilung der Risikofaktoren für chronische Erkrankungen vorgenommen wird.

Das vierte Kapitel beschreibt Risikofaktoren die bei der Entstehung multimodaler chronischer Erkrankungen Einfluss nehmen.

Das fünfte Kapitel widmet sich dem Konzept des Diseasomes. Dieses Modell beschreibt die Verbindung der Risikofaktoren zueinander und zusätzlich warum verschiedene Krankheiten in denselben Clustern erscheinen, obwohl sie scheinbar keine Gemeinsamkeit aufweisen.

In Kapitel 6 werden Zytokine vorgestellt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Verbindung zwischen körperlicher Aktivität/Inaktivität und Gesundheit. Zuerst werden Zytokine vorgestellt, die von Fettzellen ausgeschüttet werden und von denen die meisten einen entzündungsfördernden Charakter aufweisen. Ihnen folgen Zytokine die von der aktiven Muskulatur produziert und ausgeschüttet werden und entzündungshemmende Aufgaben übernehmen.

Kapitel 7 stellt das Kernstück der Arbeit dar. Hier werden chronische Erkrankungen in Bezug zu den voran beschriebenen Myokinen gebracht. Zu Beginn eines jeden Unterkapitels wird auf Pathophysiologie, Epidemiologie und den Zusammenhang mit körperlicher Aktivität eingegangen. Darauf folgt die Darstellung von Studien, welche den Zusammenhang der Myokine einschließlich deren genetischen Polymorphismen mit der spezifischen Erkrankung behandeln. Es sind dies der Typ 2 Diabetes, endothelale Dysfunktionen die mit Atherosklerose verbunden sind, Brust- und Darmkrebs sowie die Alzheimer-Demenz und Depression.

Das achte Kapitel erschließt Krankheiten, die in durch das Diseasome körperlicher Aktivität modifiziert werden.

Im neunten und letzten Kapitel werden die Ergebnisse zusammengefasst und die

Fragestellungen beantwortet.

1.1 Hinführung zur Fragestellung

Die Problemstellung beinhaltet zwei Komponenten. Die erste Komponente setzt sich mit den Erkenntnissen rund um die Mechanismen körperliche Inaktivität auseinander. Mit dem Konzept des Diseasome körperlicher Inaktivität wurde ein neuartiges Konzept geschaffen, das einen Mechanismus erklärt, welcher verschiedene Krankheiten miteinander verbindet.

Die zweite widmet sich der Public Health Genomik, welche sich mit der Übertragung genomischen Wissen zu Gunsten der Gesundheit der Bevölkerung befasst. Die Hauptaufgaben liegen einerseits in der Nutzbarmachung genomischer Information und andererseits in der Kommunikation dieser Information an relevante Interessensgruppen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Was ist das Diseasome körperlicher Inaktivität?
- Welche Risikofaktoren schließt es mit ein?
- Welche Krankheiten thematisiert das Diseasome körperliche Inaktivität?
- Welche genetischen Varianten innerhalb der Myokine können als relevant für die Gesundheitsförderung beschrieben werden?
- Wie kann genombasiertes Wissen zum Diseasome körperlicher Inaktivität zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung genutzt werden?
- Welche Mittel stellt Public Health Genomik zur Verfügung um genomisches Wissen zum Diseasome körperlicher Inaktivität zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung nutzbar zu machen?

1.2 Methode der Bearbeitung

Zur Bearbeitung wird die hermeneutische Methode gewählt. Die Internetrecherche in den Internetdatenbanken Medline und Pubmed und HuGe Navigator schließen alle themenrelevanten Publikationen bis Mai 2011 ein. Der Hugenet-Navigator bietet Zugang zu ständig aktualisierten Daten der genetischen Epidemiologie. Gesucht wurde vorwiegend nach Humanstudien, obwohl auch einige interessante Ergebnisse aus Nagerstudien gefunden wurden. Der HuGe Navigator erwies sich als sehr nützliches Instrument, da Studienergebnisse zur Prävalenz genetischer Varianten, Gen-Krankheit-Interaktionen, Gen-Gen-Interaktionen, Gen-Umwelt-Beziehungen sowie zur Evaluierung genetischer Tests bereitgestellt werden.

Die gesammelten Daten wurden geordnet und miteinander verglichen und zusammengefasst. Für die Übertragung der gesammelten Daten wird das von der internationalen Vereinigung für genombasierte Forschung (GRaPH-INt) erstellte Rahmenkonzept verwendet (Burke, Khoury, Stewart, & Zimmern, 2006).

1.3 Relevanz

In diesem Zusammenhang muss auf die Folgeerkrankungen körperlicher Inaktivität eingegangen werden. Obgleich die gesundheitsfördernde Wirkung körperlicher Aktivität unbestritten ist und zahlreiche Studien dies beweisen, (Heady, Morris, Kagan, & Raffle, 1961), bewegen sich laut einer aktuellen Studie der Europäischen Kommission ein Viertel der Befragten fast nie oder gar nicht (Europäische Kommission, 2010). Dies verdeutlicht, dass noch ein großes Aufklärungspotenzial hinsichtlich der positiven Wirkung körperlicher Betätigung besteht.

2 Genetische Grundlagen

Zurzeit findet in der Medizin eine rasante Entwicklung statt. Die Erkenntnisse aus der Genomforschung werden in die Medizin integriert, wodurch ein neues Bild von Krankheit und Gesundheit gezeichnet wird. Dies wird untermauert durch einen Wechsel von der phänotypischen Orientierung hin zu einer genotypischen Analyse des Patienten. Dadurch gewinnen die Prädiktion und die Prognose neben der Diagnostik an Bedeutung.

Mitte der 80ziger Jahre wurde mit der Kartierung des menschlichen Genoms begonnen. Mittels der Methode der Positionsklonierung konnten viele Gene entdeckt und zahlreiche Mutationen gefunden werden, die mitverantwortlich für genetisch bedingte Erkrankungen sind. Zu diesen Krankheiten zählen in erster Linie die monogenetischen Erkrankungen bei denen ein Gen der Auslöser für eine Krankheit ist. In den letzten Jahren wurde zudem die Suche nach den molekularen Auslösern für komplexe, multifaktorielle Erkrankungen intensiviert. Solche Erkrankungen sind beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Mellitus Type 2 oder verschiedene Krebserkrankungen. Mit der Fertigstellung der DNA-Sequenz durch Greg Venter im Jahr 2003, wurde die Suche nach neuen Krankheitsgenen erleichtert. Grund dafür ist die Methode der sequenzbasierten Suche auf deren Basis die Suche nach neuen Genen beschleunigt und ökonomisiert werden konnte.

Die Vorstellung, dass eine Vielzahl von Erkrankungen genetisch zumindest mit bedingt wird, ist nicht neu. Mit der Zytogenetik begann in den späten 1950er Jahren die systematische Suche nach genetischen Krankheitsursachen. Darauf folgte die Kartierung der Gene auf den Chromosomen Ende der 1960er Jahre. Die Weiterentwicklung

genetischer Forschungsmethoden und die daraus resultierenden, wachsenden Erkenntnisse über genetische Ursachen veranlassen die Medizin, sich einer veränderten Sichtweise von Krankheit zu stellen (Willard, Angrist, & Ginsburg, 2005).

Nach Khoury u. a. (2005) kann Krankheit als Ergebnis eines komplexen Zusammenwirkens von genetisch individuellen Prädispositionen mit umwelt- und verhaltensrelevanten Faktoren verstanden werden.

Diese Definition nennt drei Faktoren der individuellen Gesundheit. Hier nehmen laut einigen Autoren die genetischen Faktoren aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften und damit verbundenen Missbrauchsgefahr eine Sonderstellung ein (Burke, Khoury, u. a., 2006; Gurwitz & Bregman-Eschet, 2009; Knoppers u. a., 2010).

Genombasierte Informationen sind Informationen, die direkt aus der molekulardiagnostischen Analyse des Genoms sowie der Genprodukte gewonnen werden

Genetische Exzeptionalisten vertreten die Auffassung, dass genomische Information nicht nur eine Erweiterung der medizinischen Möglichkeit darstellt, sondern darüber hinaus durch ihren einzigartigen Charakter einen revolutionären Qualitätszuwachs darstellen. Im Zentrum der Diskussion steht die Frage, ob sich Vorhersagen die aufgrund von genetischer Testungen gemacht werden, von anderen medizinischen Tests unterscheiden. Schröder untersucht in diesem Zusammenhang die Gemeinsamkeiten und Unterschiede genetischer und konventioneller medizinischer Tests. Dabei kommt er zum Schluss, dass nicht die Quelle der Information, sondern die Aussagekraft das entscheidende Merkmal sein sollte und spricht sich so gegen eine Sonderstellung genetischer Information aus (Schröder, 2006). An dieser Stelle sei auf Murray verwiesen. Dieser sieht einen Teufelskreis darin, genetisch gewonnene Information immer als etwas Besonderes herauszustellen und diese somit von anderen medizinischen Informationen zu unterscheiden. Dadurch werde erst die Grundlage für eine Diskriminierung und Stigmatisierung Betroffener geschaffen die es zu vermeiden gilt (Burgess, 1998). Wie auch immer nun genomische Information eingeordnet wird, sie bereichert die medizinische Diagnostik mittels prädiktiven Tests die Aussagen über die Gesundheit der getesteten Person und deren familiären Umkreis ermöglichen. Es wird nach genetischen Veränderungen im Genom eines Menschen gesucht, die im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen stehen. Das Ergebnis eines solchen Tests sind Wahrscheinlichkeitsgrade, die angegeben, mit welcher Bestimmtheit mit dem Ausbruch einer gegebenen Erkrankung zu rechnen ist.

Die Grundlage für die Testung stellt das menschliche Genom dar.

2.1 Das Menschliche Genom

Das menschliche Genom besteht aus ca. 3,2 Milliarden Basenpaaren, welche auf 23 Chromosomen abgespeichert sind. Darauf befinden sich laut des International Human Genome Sequencing Consortium zwischen 20000 bis 25000 Gene. Ein Gen ist durchschnittlich sechs Millionen Basenpaare lang. Daraus ergibt sich, dass nur zwei Prozent des menschlichen Genoms codierende Funktionen aufweisen. Der Großteil der Basenpaare liegt entweder ohne Funktion zwischen den Genen oder in sogenannten Gen-Wüsten, in welchen gar keine Gene vorkommen (Janning & Knust, 2004, S.11f.). Diese Darstellung ist nicht ganz richtig und muss angezweifelt werden, denn obwohl die jüngsten Schätzungen stabil sind muss angenommen werden, dass weitere Gene, einschließlich klinisch relevanter Gene gefunden werden.

Das menschliche Genom ist keine Entschlüsselung der DNA-Sequenz eines Menschen, sie stellt eine Referenz dar, in der die Informationen mehrerer vollständig entschlüsselter Genome eingehen. Diese Referenz kann mit dem Genom von kranken und gesunden Menschen, sowie mit ganzen Populationen verglichen werden um Rückschlüsse auf Veränderungen im Genom zu erhalten.

Dabei ist festzuhalten das 99,9 Prozent des Genoms jeden Menschen gleich ist. Im gesamten Genom sind nur drei bis fünf Millionen Basenpaare vertauscht. Das ist eine Veränderung in etwa 1500 Basenpaaren. Neue technische Erfindungen haben die Durchflussrate gesteigert und die Kosten verringert, sodass ein Vergleich der eigenen mit der Referenz Sequenz wesentlich kostengünstiger geworden ist. Angesichts der großen Anzahl an möglichen Veränderungen ist es wahrscheinlich, dass jedes Basenpaar innerhalb des Genoms zumindest in einer veränderten Form existiert. Aus diesem Grund ist das menschliche Genom eine Referenz-Version, dass als Konsens aus mehreren individuellen Genomen erarbeitet wurde, so aber in keinem Individuum vorkommt (Janning & Knust, 2004, S.12f.).

2.2 Mutationen und Polymorphismen

Das Wort Mutation stammt aus dem Lateinischen und bedeutet Veränderung. Eine Mutation ist eine Veränderung im Erbgut eines Organismus die in der DNA, in der RNA oder in Proteinen auftreten (Aubele 2007, S.122). Eine Mutation kommt in jedem 50 Millionsten Basenpaar vor. Das Genom zweier nicht miteinander verwandten Menschen unterscheidet sich um 0,1 % also in etwa in 3 Millionen Sequenzunterschieden. Diese Veränderungen werden innerhalb des Körpers an Tochterzellen weitergegeben (somatische Mutationen), oder werden, wenn sie in den Keimzellen lokalisiert sind, an die nachfolgende Generation vererbt (Keimzell-Mutation) (Aubele 2007, S.122).

Somatische Mutationen erscheinen sporadisch im Körpergewebe im Laufe eines Lebens, wohingegen Keimzellmutationen von den Eltern durch das Ei oder die Spermien auf das Kind übertragen werden. Somatische Mutationen oder Translokationen sind zwar für die Entstehung der Krankheit verantwortlich, werden aber nicht weitervererbt. Im Gegensatz dazu stellen Mutationen in Keimzellen die Basis für vererbliche Krankheiten dar (Mikail, 2008, S.159).

Mutationen können Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild, also im Phänotyp hervorrufen, müssen dies aber nicht. Bestimmend dafür ist der Ort an dem die Mutation auftritt und das Ausmaß indem das Gen verändert wird (Mikail, 2008, S.44).

Alle Mutationen entstehen spontan oder werden durch äußere Parameter indiziert.

Spontane Veränderungen sind natürlich. Sie stellen zufällige Veränderungen in der Sequenz von Basenpaaren dar und haben keine erklärbaren Ursachen. Die meisten dieser Mutationen sind an biologische und chemische Prozesse gekoppelt, welche die Struktur der Basenpaare verändert (Klug 2007, S.508).

Die Anzahl der spontanen Mutationen unterscheidet sich von Gen zu Gen. Das Risiko für eine Mutation ist in größeren Genen höher, da diese länger sind und daher mehr Basenpaare benötigen (Mikail, 2008, S.44).

Indizierte Mutationen stellen jenen Teil der Mutationen dar, die durch schädliche äußere Einflüsse verursacht werden. Solche Stoffe werden Mutagene genannt. Sie erhöhen das Risiko von Mutationen. Unterschieden wird zwischen ionisierender Strahlung und chemischen Agenzien.

Die ionisierende Strahlung, wie beispielsweise die Röntgenstrahlung oder die ultraviolette Strahlung des Sonnenlichts, erzeugt hochreaktive freie Radikale, die mit anderen Molekülen, einschließlich der DNA, reagieren. Durch diese zusätzliche Bindung knickt die DNA und es kann zur Insertion einer falschen Base kommen (Janning, 2004, S.208).

Chemischen Mutagene, wie salpetrige Säure, können ebenfalls die Eigenschaften der DNA verändern und somit für Mutationen verantwortlich sein.

Dabei lagern sich bestimmte Chemikalien in der DNA ab und täuschen die Anwesenheit eines zusätzlichen Basenpaares vor. Findet diese Einlagerung in für Proteine kodierenden Regionen statt, hat dies nahezu immer Auswirkungen auf die Eigenschaften und die Beschaffenheit des Proteins (Janning, 2004, S.208).

Glücklicherweise existieren in unserem Organismus Reparatur-Mechanismen die die meisten Fehler sofort oder nach der Replikation reparieren, damit schwerwiegende Mutationen verhindert werden (Janning, 2004, S.213).

Dazu zählt das Protein p53, das als Transkriptionsfaktor nach DNA-Schädigungen die Expression in Genen reguliert die die DNA-Reperatur vorantreiben.

Genmutation

Die am häufigsten vorkommende Form aller Mutationen ist eine Veränderung von nur einer Base die typisch während der DNA Replikation auftritt. Dieser Austausch eines Nukleotids wird Punktmutation genannt. Der Austausch einer einzigen Base kann zur Produktion einer anderen Aminosäure führen (Missense-Mutation). Da einige Basentriplets für dieselbe Aminosäure codieren, besteht die Möglichkeit, dass die Mutation auch ohne Auswirkungen verläuft da immer noch dasselbe Produkt hergestellt wird (Same-sense-Mutation), (Busmaier 2007, S.71 f.).

Wird ein Triplet in ein Stoppcodon umgewandelt, führt dies zur Beendigung der Translation in ein Protein. Dieser Fall wird Nonsense-Mutation genannt (Klug 2007, S.511f.).

Eine weitere Form ist die Insertion oder Deletion eines oder mehrerer Nukleotide. Der Verlust oder das Anfügen eines Buchstaben bewirkt die Verschiebung der Triplet-Lesestruktur und kann schwerwiegende Folgen nach sich ziehen. Diese machen 0,5 Prozent aller Variationen aus. Es ist anzumerken, dass ein Großteil der Variationen in nicht codierenden Gegenden auftaucht (vgl. Klug 2007, S.512). Funktionell gesehen, können solche Veränderungen weitgehend unbedeutend bleiben, obwohl sich die Veränderung über Generationen hinweg in der Bevölkerung verteilt. Zumeist haben sie aber negative Auswirkungen auf die Funktion des betroffenen Gens. Für jede genetische Ausprägung bildet sich ein Häufigkeitsgleichgewicht in der Bevölkerung. Die Häufigkeit eines varianten Gens (Allel) in der Population wird durch die funktionelle Bedeutsamkeit bestimmt. In jeder Zelle des Menschen sind jeweils zwei Versionen eines Chromosoms abgespeichert. Liegt für ein bestimmtes Gen auf beiden Chromosomen dasselbe Allel vor spricht man von Homozygotie, falls nicht von Heterozygotie (Henn, 2007, S.28).

In manchen Fällen ist ein Allel dominant über ein anderes. Im Zuge der natürlichen Selektion werden diese entsprechend ihrer Funktion häufiger oder seltener weitervererbt. Varianten mit schweren Schädigungen werden selten, neutrale Allele ausgeglichen und seltene Allele die einen positiven Effekt haben oft weitergeben und setzen sich in einer

Population durch (Mikail, 2008, S.45).

Nicht immer verteilen sich Allele nach diesem Muster. Menschen suchen sich ihre Geschlechtspartner selber aus. Sie achten dabei auf gewisse Eigenschaften, beispielsweise auf die Größe des Partners. Ihr Nachwuchs wird eine höhere Anzahl an Allelen aufweisen, die für die Größe verantwortlich sind als die Gesamtpopulation. Migration hat genau den entgegengesetzten Effekt. Emigrieren Menschen aus einer Population in eine neue und zeugen Kinder, erhöht sich die Anzahl der verschiedenen Allele da fremde Allele in die Population eingeführt werden (Mikail, 2008, S.46f.).

Im Sprachgebrauch der Genetik wird zwischen Polymorphismen und Mutationen unterschieden. Demnach sind genetische Polymorphismen, genetische Variationen, die mit einer Häufigkeit von mehr als einem Prozent in der Bevölkerung vorkommen. Die seltener vorkommenden Varianten werden als Mutationen bezeichnet (Henn 2007, S.29).

Die am häufigsten vorkommende Mutation ist die bereits erwähnte single nucleotid polymorphismus (SNP's). Sie ist für über 90 Prozent aller genetischen Unterschiede beim Menschen verantwortlich und befindet sich sowohl in kodierenden Regionen des Genoms als auch in nichtkodierenden (Henn, 2007, S.29).

Für Public Health Maßnahmen sind nur solche SNPs von Belang welche in aktiven Regionen des Genoms vorkommen, da nur dort Auswirkungen auf den Phänotypen zu erwarten sind. Weiters müssen die zu beobachtenden Allele eine relative Häufigkeit in der Gesamtpopulation aufweisen, da sehr kleine Stichprobengrößen eine unzureichende biostatistische Grundlage für die Erkennung von Phänotypbeziehungen ergeben und so keine sinnvolle statistische Auswertung vorgenommen werden kann. Dazu muss die Mutation eine Verbindung mit klinisch relevanten Störungen aufweisen. Sie muss einer oder mehreren Krankheiten zuordenbar sein. Ob diese Verbindung nur anhand populations-statistischen Werten wie der Prävalenz, oder funktionell erklärbar ist, spielt für die Praxis keine Rolle.

2.3 Einteilung genetisch bedingter Erkrankungen

Lange wurde zwischen zwei Formen genetischer Leiden unterschieden. Jene die zwar häufig auftraten dafür aber nur einen kleinen Effekt hatten, und jenen die zwar selten auftreten dafür aber einen gewichtigen Effekt haben. Abgesehen von den seltenen klassischen mendelschen Erbleiden ist es schwierig eine genaue Unterscheidung zwischen genetischen bedingten und exogenen Determinanten der Pathogenese zu treffen. Hinzu kommt die Differenzierung in pathogenetisch relevante und irrelevante

Genvarianten welche die Komplexität für die Klassifikation erhöhen (Brand, Brand & Schulte in den Bäumen, 2008).

Basierend auf dem Fortschritt in der Genomforschung, hat hinsichtlich der Bewertung genetischer Einflussfaktoren auf häufige Krankheiten, ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Der Umstand, dass neben monogenen Erbleiden auch Volkskrankheiten in der Familie liegen können, ist weitaus bekannt. Systemische Analysen machten dies erfassbar. Hierzu dienten in erster Linie Populationsstatistiken über familiäre Krankheitshäufigkeiten sowie klassische Zwillingsstudien bei denen Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Krankheitsgeschichte von eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren beobachtet wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Einteilung in monogene erbliche Krankheiten und nicht erblichen Krankheiten zu einfach ist. Einerseits konnten Phänotypunterschiede bei Trägern derselben Mutation bei mendelschen Erbkrankheiten erkannt werden. Andererseits lassen sich hohe familiäre Konkordanzen bei Krankheiten beobachten die als nicht erblich wahrgenommen wurden und so auf eine wesentliche genetische Determinante verweisen (Hohenschutz u. a., 1989).

Der Begriff der multifaktoriellen Erkrankungen spiegelte die Schwierigkeit dar, exogene Faktoren und genetische Einflüsse zu trennen. Zahlreiche Studien haben sich mit der Aufdeckung genetischer Einzelfaktoren innerhalb multifaktorieller Erkrankungen beschäftigt, sodass sich die bipolare Sichtweise exogen oder genetisch durch ein Kontinuum ersetzen lässt.

Darum wurde eine neue Einteilung notwendig die sich nunmehr aus vier Gruppen zusammengesetzt, die im Folgenden dargestellt werden.

2.3.1 Klassische Mendel'sche Erbleiden

Monogene Erbleiden folgen der klassischen Mendel'schen Vererbung. Der Ausbruch und der Verlauf der Krankheit sind weitgehend durch nur eine Mutation eines Gens bestimmt. Klinisch-präventive Maßnahmen sind meist wirkungslos. Der Fokus liegt bei diesen Leiden bei der frühen Entwicklung und Anwendung zuverlässiger genetischer Diagnosen. Diese können in Rahmen von pränatalen genetischen Tests oder Screenings durchgeführt werden. Als Beispiel für voll penetrante Erberkrankungen kann die Huntington-Krankheit genannt werden, bei der die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, wenn die Anlage getragen wird, bei fast 100 Prozent liegt (Nance 1997; Schöls u. a. 2001). Der Schweregrad der Krankheit wird dabei von der Art der Mutation im verantwortlichen Gen bestimmt. Dadurch kann es zu interfamiliären Unterschieden in der Ausprägung der Krankheit kommen (vgl. Henn, 2007, S. 31).

Da klassische Erbkrankheiten in der Population selten vorkommen, die Inzidenz der häufigsten ist die Mukoviszidose, sie liegt bei 1:2000, spielen monogenetische Erbkrankheiten in der Public Health eine untergeordnete Bedeutung. Dazu kommt das Fehlen therapeutischer Maßnahmen, welches Interventionen auf die Diagnose beschränkt (vgl. Henn, 2007, S.32).

2.3.2 Multifaktorielle Krankheiten mit monogenem Leitdefekt

Die verantwortliche Genmutation löst hier mit hoher Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit Sicherheit, die Krankheit aus. Dafür verantwortlich sind entweder individuell verschiedene modifizierende Effekte anderer Gene, oder die protektive Wirkung exogener Faktoren

Dadurch besteht die Möglichkeit für präventive Maßnahmen, auch wenn diese nur gering sind (Ilkilic, Wolf & Paul, 2007)

2.3.3 Multifaktorielle Krankheiten ohne monogenem Leitdefekt

Viele Krankheiten die ihren Beginn in der Mitte der Lebensspanne haben, zeigen keine Verbindung mit den mendelschen Erbgängen. Sie werden vom Zusammenspiel verschiedener Gene verursacht, die wiederum im Zusammenspiel mit Umweltbedingungen ausgelöst werden. Das Vorliegen der beteiligten Genvarianten ist aber nicht gleichbedeutend mit dem Krankheitsausbruch. Es besteht lediglich eine genetische Prädisposition, welche das Entstehen der Krankheit begünstigt. Beispiele für solche Erkrankungen sind die koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, verschiedene Krebserkrankungen, Alzheimer, Parkinson und andere. In jeder dieser Krankheiten ist der Einfluss der Gene auf die Krankheitsentstehung gering, der Lebensstil und Umweltfaktoren aber spielen eine umso größere Rolle. Conneally (2003) führte für diese Art der Krankheit den Begriff der complex diseases ein um auf die Vielschichtigkeit der Krankheitsursache hinzuweisen. Einzelne Gene sind hier für die Manifestation des Leidens mitverantwortlich, werden aber durch das Zusammenspiel exogener Faktoren, wie etwa dem Rauchen, begünstigt (Ilkilic u. a., 2007).

Hier geben zwei unterschiedliche Hypothesen Aufschluss über die Anzahl der beteiligten Gene. Die erste Hypothese postuliert, dass die genetische Prädisposition komplexer Erkrankungen durch mehrere häufig auftretende Genvarianten bestimmt wird, die alle einen geringen Effekt aufweisen.

Die zweite Hypothese besagt, dass die genetische Prädisposition komplexer Erkrankungen durch viele unterschiedliche, aber selten auftretende Genvarianten

bestimmt wird. Diese haben jedoch einen starken Effekt.

Dabei ist laut Bammann (2006) anzumerken, dass sich die beiden Hypothesen gegenseitig nicht grundsätzlich ausschließen. So könnte die erste Hypothese auf eine, und die zweite Hypothese auf eine andere Krankheit zutreffen. Auch Mischformen beider Hypothesen wären denkbar. Bei derartigen Erkrankungen ist der Einfluss des Lebensstils oft bedeutender als die genetische Prädisposition. Übergewicht, Adipositas und körperliche Inaktivität begünstigen die Entstehung solcher Erkrankungen. Welcher Regelkreis diesbezüglich in Gang gesetzt wird, darauf wird später eingegangen.

Krankheiten ohne monogenen Leitdefekt stehen für Public Health im Mittelpunkt des Interesses, da sie häufige Todesursachen darstellen. Es bleibt festzuhalten, dass sich bei genauer Betrachtung weder rein genetisch bedingte noch exogen verursachte Krankheiten finden lassen. Es handelt sich immer um graduelle Unterschiede im Anteil der entsprechenden pathogenen Faktoren. Weiters kritisch zu betrachten ist die in der Literatur oft unscharfe Trennung zwischen multifaktoriellen und polygenen Phänotypen. Genau betrachtet werden polygene Leiden von mehreren Genen gleichzeitig ausgelöst, nicht aber von exogenen Faktoren wie dies bei multifaktoriellen Störungen zutreffend ist. Ob hier eine Trennung notwendig und sinnvoll ist, ist aufgrund der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren anzuzweifeln.

2.4 Faktoren bei der Krankheitsentstehung komplexer Erkrankungen

Um genetische Risikofaktoren für einzelne Krankheiten identifizieren zu können, ist es notwendig, ihr Zusammenspiel untereinander und mit externen Faktoren einzubeziehen. Dies ist wichtig, da sich Effekte einzelner Gene gegenseitig verstärken sowie abschwächen können. Die genetische Prädisposition eines Menschen kann darüber hinaus die Resistenz oder die Suszeptibilität gegenüber noxischen Reizen bestimmen.

Solche Phänomene werden Gen-Umwelt-, oder Gen-, Gen Interaktionen genannt und werden im Folgenden dargestellt.

2.4.1 Gen- Umwelt Interaktionen

Das Konzept der Gen-Umwelt-Interaktion hat unterschiedliche Bedeutungen, die abhängig davon sind, in welche Art der Forschung jemand involviert ist. Auf biologischer Ebene wird unter dieser Interaktion alles verstanden was auf molekularer oder zellulärer Ebene einen direkten oder indirekten Effekt auf das Genom hat. Als solches haben Umweltbedingungen Auswirkungen auf die Transkription, die Expression und auf andere

Funktionen die das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Die epidemiologische Sichtweise beschäftigt sich mit den unterschiedlichen Auswirkungen von Umweltfaktoren wie körperliche Aktivität oder dem Rauchen, auf einen bestimmten Genotyp innerhalb einer Population. Der Genotyp ist die komplette genetische Ausstattung, welches jedes Individuum im Zellkern trägt. Die Disziplin der genetischen Epidemiologie sieht Gen-Umwelt-Interaktionen als variierende Prädispositionen gegenüber Krankheiten abhängig davon in welchem Umfeld jemand lebt (Mikail, 2008, S.75).

Aus diesen drei unterschiedlichen Zugängen ergibt sich der Schluss, dass die epidemiologische Anschauung, die umweltbedingten Expositionen in den Mittelpunkt rückt, wohingegen die genetische Epidemiologie die Untersuchung des Genotypen und dessen Beeinflussung durch verschiedene Umweltbedingungen erforscht.

Die meisten komplexen Erkrankungen entstehen durch eine Kombination aus genetischen- und Umwelteinflüssen. Dabei sind nach Mokdad, unsere Lebensstiländerungen der letzten 30 Jahre ein schwerwiegenderer Faktor, als unser Genom, welches in den letzten Generationen unverändert blieb (Mokdad, Marks, Stroup & Gerberding, 2004).

Nicht jeder Mensch reagiert auf dieselbe Weise auf bestimmte Umwelteinflüsse. Die Reaktion ist durch die genetische Prädisposition unterschiedlich ausgeprägt. Genetische Faktoren und Umweltfaktoren agieren nicht isoliert voneinander sondern beeinflussen sich gegenseitig.

„Genes load the gun, but the environment pulls the trigger.“

Eine geladene Waffe alleine verursacht keinen Schaden. Erst das Betätigen des Abzuges, lässt Gefahr entstehen. Genetische Anfälligkeiten gegenüber Erkrankungen schaffen eine analoge Situation in welcher die Gene die Waffe darstellen und Umweltbedingungen den Abzug betätigen. Dies verdeutlichen Olden und Wilson (2000) in eloquenter Form.

Wenn diese Analogie zutrifft, bedeutet dies, dass eine Verbesserung von umweltbedingten Expositionen eine Gefahrenreduktion mit sich bringt. Sie impliziert weiters, dass Träger anfälliger genetischer Dispositionen, für bestimmte Erkrankungen, durch positive Verhaltensänderungen, eine bedeutsame Risikoreduktion herbeiführen können.

Wurden für eine ausgewählte Krankheit beispielsweise neun verschiedene Krankheitsgene entdeckt, und die getestete Person ist Träger aller neun Varianten, so ist

dies trotzdem nicht gleichbedeutend mit dem Ausbruch der Erkrankung. Umgedreht sind Menschen in deren Genom kein Risikogen für eine bestimmte Krankheit enthalten ist, nicht vor dem Ausbruch dieser Krankheit immun.

Khoury und Wagner (1995) suggerieren die Unterscheidung in sechs Arten unterschiedlicher Gen-Umwelt-Interaktionen.

In der ersten Situation haben weder Umweltbedingungen noch der Genotyp alleine, Auswirkungen. Wirken diese beiden Komponenten zusammen, wird das Erkrankungsrisiko aber steigen.

In der zweiten Situation hat der Genotyp keine schadhafte Wirkung solange keine schädliche Exposition von außen vorliegt. Tritt diese auf, wird sie vom Genotyp noch verschlimmert.

Die dritte Situation ist das Gegenteil der zweiten. Umweltfaktoren alleine sind unschädlich, sie verschärfen aber den Effekt des Genotyps.

In der vierten Situation erhöhen sowohl die Umweltfaktoren als auch der Genotyp die Erkrankungsgefahr, die Kombination beider wirkt synergetisch.

Die fünfte und sechste Situation bilden Fälle ab, in welchen Gen-Umwelt Beziehungen protektiv wirken. So kann Lungenkrebs durch das Rauchen verursacht werden, obwohl die verantwortliche genetische Komponente fehlt. Gegenteilig kann körperliche Aktivität die Inzidenz in Hochrisikogruppen für Diabetes Mellitus senken (Fogelholm, 2010).

Die Formulierung Gen-Umwelt Beziehung schließt mit ein, dass sich die Richtung und die Stärke eines genetischen Effekts verändert, wenn sich die Umweltbedingungen ändern. Das bedeutet, dass genetisch bedingte Risiken verändert werden, oder, dass der phänotypische Effekt einer Mutation abhängig vom jeweiligen genetischen Hintergrund ist. Ob und wann ein Allel exprimiert wird, kann durch umweltbedingte Faktoren oder andere Gene verändert werden. Erkenntnisse über Gen-Umwelt-Beziehungen wachsen, werden aber begleitet von denselben Messproblemen die auch in der Epidemiologie zu finden sind. Sie umfassen vor allem die Problematik der Stichprobengröße und nicht reproduzierbaren Studienergebnissen. Zusätzlich erschwert der große Messfehler bei der Integration von Lebensstilfaktoren, wie körperlicher Aktivität oder Energieaufnahme, den Nachweis von Gen-Umwelt-Interaktionen.

Die Beweise für die Rolle der Umweltfaktoren bei der Entstehung komplexer Erkrankungen sind dennoch unübersehbar. Epidemiologische Befunde zeigen, dass Umweltfaktoren und Lebensstilfaktoren verantwortlich für die meisten Krebserkrankungen sind (Rothman u. a., 2001). Olden (2004) kommt zum Schluss, dass der Mythos böser Gene, die verantwortlich für eine Vielzahl von Neuerkrankungen sind, widerlegt werden konnte.

Daraus kann geschlossen werden, dass bei der Prävention und dem Verständnis von komplexen Erkrankungen, die individuelle Lebensgeschichte gleichbedeutend ist, wie der genetische Hintergrund.

2.4.2 Gen-Gen Interaktion

Gen-Gen Beziehungen treten dort auf, wo mehrere Gene zusammenwirken um einen bestimmten Phänotypen zu produzieren. Dies bedeutet, dass die Krankheit nur auftritt, wenn mehrere Gene zusammenwirken. Es existieren verschiedene Formen der Gen-Beziehungen.

2.4.3 Epistasie

Die Expression eines Gens wird durch das Vorhandensein eines anderen Gens unterdrückt, was wiederum die Ausprägung des Phänotypen beeinflusst (Mikail, 2008, S.62).

2.4.4 Pleiotrophie

Pleiotrophie kennzeichnet ein weiteres Phänomen, welches die Voraussage eines Phänotypen auf Basis der mendelschen Gesetzmäßigkeiten, erschwert. Ein Gen kontrolliert mehrere Funktionen. Daraus resultieren mehrere Phänotypen die von nur einem Genotypen gesteuert werden. Dies ist gegeben wenn ein einzelnes Protein in unterschiedlichen Teilen des Körpers oder in mehr als einer biochemischen Reaktion involviert ist. Mutiert das für das Protein codierende Gen, sind mehrere Organsysteme zu unterschiedlichen Schweregraden von der Mutation betroffen (Mikail, 2008, S.62f.).

Die Information wie Krankheiten an die nächste Generation weitergegeben werden, ist von großer Wichtigkeit für die Prävention der ganzen Familie.

2.4.5 Penetranz

Ein weiteres Konzept ist Penetranz. Eine gleiche Allel-Kombination kann in verschiedenen Individuen einen unterschiedlich ausdifferenzierten Phänotyp hervorrufen. Unterschiedliche Expression weist auf die Möglichkeit hin, dass ein Gen nicht alleine agiert. Umwelteinflüsse wie Ernährung, körperliche Aktivität oder Krankheit können den Grad der Expression eines Gens beeinflussen. Die meisten krankheitserregenden Gene

sind komplett penetrant, was bedeutet, dass die Träger einer spezifischen Kombination die Eigenschaft auch ausdrücken werden. Andere sind inkomplett penetrant. Sie tragen den Genotyp der Krankheit, zeigen aber praktisch keinerlei Symptome der Krankheit, obwohl sie in der Lage sind die Krankheit weiterzuvererben. (Mikail, 2008, S.62).

2.4.6 Genetische Heterogenität

Im Gegensatz zu der Pleiotrophie wo ein Genotyp mehrere Phänotypen beeinflusst, erzeugen mehrere Genmutationen in unterschiedlichen Genen für sich alleine denselben Phänotyp. Diese Tatsache ist besonders bedeutsam in der genetischen Beratung. Liegt beispielsweise eine Genmutation für eine definierte Krankheit in der Mutter vor und der Vater ist Träger einer anderen Genmutation derselben Krankheit, wird das Baby nicht mit der sonstigen Wahrscheinlichkeit von 25 % an der Krankheit erkranken sondern eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit aufweisen (Mikail, 2008, S.63).

Genetische Heterogenität oder Polygenität beschreibt die Zusammenarbeit mehrerer Gene für einen Phänotypen. Dieses Phänomen ist beteiligt an einigen Krankheiten wie Diabetes oder Herz-Kreislaufkrankungen (Mikail, 2008, S.63).

2.4.7 Genomic Imprinting

Die Expression einiger Gene oder Chromosomenregionen ist abhängig, ob sie väterlicherseits oder mütterlicherseits vererbt wurde. Spezielle Gene von jedem Elternteil sind sogenannte silencer durch den Prozess der DNA-Methylierung. Sie verhalten sich unterschiedlich in Männern und Frauen. Darum ist im Falle einer Mutation in diesem Bereich der Ursprung entscheidend. So besteht die Möglichkeit an derselben Genregion an zwei unterschiedlichen Krankheiten zu erkranken (Mikail, 2008, S.63).

2.5 Unterscheidung zwischen Geneffekt und Umwelteffekt

Die genetische Epidemiologie versucht zu klären, welches Risiko für eine Krankheit genetisch bedingt wird und welches Risiko von Umweltbedingungen ausgeht. Können genetische Komponenten erkannt werden, wird die Suche nach den verantwortlichen Genen weitergeführt. Die Untersuchung dessen ist durch Methoden wie der Erblichkeit, Zwillingsstudien und Migrationsstudien geprägt.

2.5.1 Heritabilität

Der Ausdruck wurde aus dem Englischen übernommen und beschreibt ein Maß für die Erblichkeit, bei dem sowohl genetische Einflüsse als auch umweltbedingt Faktoren die phänotypische Ausbildung beschreiben. Heritabilitätsstudien zielen darauf ab den Grad der Vererbung einer Krankheit festzustellen. Dabei wird das Auftreten einer definierten Krankheit in einer unabhängigen Population, und in einer Familie miteinander verglichen.

Zeigt sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen kann auf einen Effekt geschlossen werden. Ein hohes Maß an Heritabilität ist ein Nachweis dafür, dass das Merkmal bei Verwandten häufiger auftritt. Niedrige Werte folgen keiner familiären Vererbung.

2.5.2 Zwillingsforschung

Klassische Zwillingsstudien untersuchen die Ausprägung eines Merkmals in eineiigen und zweieiigen Zwillingen. Wenn sich eineiige Zwillinge hinsichtlich einer Eigenschaft stärker ähneln als zweieiige ist dies ein Anzeichen für eine stärkere genetische Komponente. Es werden Übereinstimmungsraten berechnet um zu bestimmen, ob eine Krankheit genetische oder umweltbedingte Ursachen hat. Dabei sind die Erwartungswerte für eineiige Zwillinge anders als bei zweieiigen Zwillingen. Dies resultiert aus der Annahme, dass eineiige Zwillinge neben ihrer genetischen Ausstattung häufig auch ihre Umwelt teilen. Die Annahme bei zweieiigen Zwillingen geht dahin, dass sie neben der halben genetischen Ausrüstung auch nur ziemlich ähnliche Umweltbedingungen teilen. Ist eine Krankheit genetischen Ursprungs, werden hohe Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen und niedrigere Werte in zweieiigen Zwillingen erwartet. In vielen Fällen ist die Konkordanzrate zwischen monozygoten Zwillingen sehr niedrig. Studien zeigen, dass nicht mehr als ein Drittel aller Krebsformen ausschließlich die Folge einzelner Gene sind (Lichtenstein u. a., 2000). Zu dem gleichen Ergebnis kommen Doll und Peto in einer früher durchgeführten Studie (Doll & Peto, 1981). Wegen solchen und anderen Ergebnissen gilt es als generell anerkannt, dass ein Risikofaktor alleine ein nur geringes Gewicht bei der Entstehung komplexer Erkrankungen hat.

2.5.3 Migrationsstudien

Migrationsstudien erlauben Forscher festzustellen, ob ethnische Krankheitsbilder auf genetische Komponenten oder kulturelle Faktoren zurückzuführen sind. Ein Beispiel hierfür ist eine Studie, die untersuchte, ob Japaner ein differentes Erkrankungsrisiko für Bauchkrebs aufweisen wenn sie entweder in Japan leben oder in die USA emigriert sind. In die Studie eingeschlossen wurden auch die Kinder der Emigranten. Die Studie konnte zeigen, dass Emigranten weniger von Bauchkrebs betroffen waren. Daraus ließ sich der Schluss ableiten, dass das Erkrankungsrisiko für Bauchkrebs in dieser Population stärker von kulturellen als von genetischen Aspekten bestimmt wird (Gordis, 2004, S.282).

Ein anderes Beispiel ist die unlängst auf der Insel Djerba durchgeführte Studie von Fadiel et. (2009). Dabei sollte der Einfluss genetischer und umweltbedingter Faktoren bei Diabetes Type II Patienten geklärt werden. Die Versuchsgruppe bestand aus zwei

verschiedenen Ethnien, Araber und Berber, die seit tausenden von Jahren gemeinsam auf der Insel Djerba ansässig sind und somit vergleichbare Umweltbedingungen teilen. Beide Populationen weisen eine hohe Prävalenz der Adipositas und des Diabetes Type II auf. Dazu kommt eine hohe Rate an Blutsverwandtschaft. Insgesamt wurden 162 Diabetes Patienten und 110 gesunde Kontrollpersonen in die Studie aufgenommen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Nsil Polymorphismus im Insulin rezeptor gen (INSR) und der Bstn1 Polymorphismus im Insulin Rezeptor-Substrat-1 Gen nur innerhalb der Berber signifikant mit Diabetes Type II zusammenhängen. Dazu konnte nachgewiesen werden, dass eine sitzende Lebensweise, niedrige Aktivitätsniveaus und niedrige Bildungsgrade in der Ethnie der Berber mit Diabetes korrelieren. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Insulin Rezeptor Gen in Kombination mit ungesunden Lebensstilfaktoren das Auftreten des Diabetes Mellitus Type II in der Population der Berber, nicht aber in der Population der Araber begünstigt

Dabei darf nicht vergessen werden, dass auch bei einer genetischen Prädisposition nur in den seltensten Fällen von einer rein genetischen Abhängigkeit gesprochen werden darf. Gene und Umweltbedingungen bedingen sich gegenseitig und dürfen nicht isoliert voneinander betrachtet werden.

In Krankheiten in denen ein genetisches Mitwirken erkannt wurde, wird in weiterer Folge damit begonnen, das Vererbungsmuster zu bestimmen. Die Segregationsanalyse soll zeigen, ob eine Krankheit autosomal oder x-chromosomal und dominant oder rezessiv vererbbar ist. Zusätzlich wird geklärt, ob eine Krankheit polygene Ursachen hat.

Neben der Segregationsanalyse werden die Methoden der Kopplungsanalyse und der Assoziationsstudien dafür verwendet Populationen zu entlarven die für eine bestimmte Krankheit eine erhöhte Anfälligkeit aufweisen.

Der Besitz einer festgelegten genetischen Variante, eines Polymorphismus spielt eine große Rolle in der individuellen Reaktion auf bestimmte Umweltfaktoren, wie beispielsweise Medikamenten, Ernährung oder Toxine. Diese Gen- Umwelt Interaktionen sind Gegenstand aktueller Forschung und haben etwas gemein: Sie enden alle auf die Silbe -omics. Im folgenden Kapitel werden einige Forschungsrichtungen vorgestellt, die sich mit der Reaktion eines Genotypen mit verschiedenen Umwelteinwirkungen auseinandersetzen.

2.6 Omics

Omics ist ein weiter Begriff der in der Wissenschaft und in der Technik verwendet wird um die Interaktion biologischer Informationseinheiten in den Omics zu beschreiben. Unter der Silbe rome, kann die Forschung nach der Gesamtheit aller Gene verstanden werden. Dies wird beispielsweise im englischen Wort Gen-ome deutlich. Inhalt ist immer eine Anpassung verschiedener Maßnahmen an verschiedene Genotyp-Ausprägungen. Es ist anzumerken, dass jede dieser Disziplinen zu Beginn ihres Entstehens den Suffix –genetics beinhaltet. Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms verschob sich die Betrachtung einzelner Gene sukzessive auf das ganze Genom. Heute wird darum vom Zeitalter der –omics gesprochen.

2.6.1 Genomik

Genomik bezeichnet die wissenschaftliche Untersuchung des Genoms, der kompletten DNA Sequenz, welche die gesamte genetische Information eines Menschen enthält (Willard, 2009). Untersucht wird der Einfluss von Genen auf die Zusammensetzung biologischer Strukturen, oder die Regulierung biologischer Aufgaben. Ein wichtiger Aspekt der Genomik beschäftigt sich mit der Auswirkung von Genen auf die Krankheitsentstehung. Da das Feld der Genomik sehr breit gefächert ist, wird sie in mehrere Teildisziplinen eingeteilt.

Die strukturelle Genomik beschäftigt sich mit der Auffindung von Genen, um Genkartierungen zu präzisieren. Die funktionelle Genomik untersucht Gene aus der Sicht ihrer Aufgaben und leistet damit einen Beitrag, die Erkenntnisse der strukturellen Genomik zu präzisieren.

2.6.2 Epigenomik

Die Epigenomik untersucht die Effekte des Umfelds auf die weitere Entwicklung der Erbanlagen. Zellen sind genetisch gesehen identisch, strukturell und funktionell aufgrund ihrer differentiellen Genexpression aber verschieden. Viele dieser Veränderungen in der Expression entwickeln sich im Wachstum und bleiben ein Leben lang konstant. Epigenetische Veränderungen treten auch im Erwachsenenalter auf. Solche Veränderungen werden nicht von Mutationen in der DNA ausgelöst. Die Erforschung epigenetischer Mechanismen konzentriert sich hauptsächlich auf die DNA-Methylierung in der frühen Entwicklungsphase eines Organismus. Neuere Studien richten die Aufmerksamkeit auf die epigenetische Regulierung der Genexpression durch umweltbedingte Faktoren als ein möglicher Signalweg in der Entstehung von Krankheiten.

Dadurch können möglicherweise differente phänotypische Ausprägungen, wie beispielsweise das Manifestationsalter in monozygoten Zwillingen erklärt werden. Da

epigenetisch bedingte Veränderungen in der Genexpression in einem kürzeren zeitlichen Rahmen auftreten als DNA-Mutationen, stellt es einen anpassungsfähigen Mechanismus für den Organismus dar schnell auf veränderte Umweltbedingungen zu reagieren.

Eine aktuelle Studie untersucht in diesem Zusammenhang, ob ein personalisiertes Epigenom existiert, das Informationen über Erkrankungsrisiken impliziert (Flintoft, 2010). Um Vorhersagen darüber zu ermöglichen, muss geklärt werden ob epigenomische Muster konstant bleiben oder variieren. Studienergebnisse aus der Vergangenheit zeigen, dass sich diese Parameter im Laufe der Zeit verändern. Grund dafür sind umweltbedingte Aspekte oder der Alterungsprozess.

Feinberg u. a. (2010) untersuchen die Stabilität epigenomischer Faktoren über die Zeit. Untersucht werden DNS-Methylierung von Studienteilnehmern der AGES (Age, Gene/Environment Susceptibility) Studie aus Reykjavik. Die DNA-Proben stammen von zwei Zeitpunkten, die elf Jahre auseinander liegen. Von den später gesammelten DNA-Proben wurden 227 Regionen identifiziert, in welchen die DNA-Methylierung unter den Individuen hochgradig variierten. Die spätere Probe wurde mit der frühen verglichen. Dabei konnten im Wesentlichen zwei Gruppen unterschieden werden. Variabel methylierte Regionen (VMRs) die in diesem Zeitraum entweder dynamisch oder stabil blieben. Um die Frage zu klären ob stabil gebliebene VMRs mit Erkrankungsrisiken korrelieren, wurden vier VMRs ausgewählt, welche zu beiden Zeitpunkten signifikant mit dem Body Mass Index korrelierten. Dieser Phänotyp steht in enger Verbindung mit anderen komplexen Erkrankungen. Das Forscherteam stellte fest, dass einige dieser VMRs an oder in der Nähe von Genen lokalisiert sind, die in älteren Studien mit Fettleibigkeit involviert waren. Solche Studienansätze könnten neues Licht in die Suche nach genetischen Suszeptibilitäten komplexer Erkrankungen bringen.

2.6.3 Nutrigenomik

Die Nutrigenomik untersucht Auswirkungen der Ernährung auf Stoffwechselforgänge und die homöostatische Kontrolle. Es wird untersucht wie Störungen in ernährungsbedingten Erkrankungen entstehen und welchen Einfluss der individuelle Genotyp darauf hat.

Ziel der Nutrigenomik ist es effektive Ernährungsinterventionen anzubieten, welche die Homöostase wieder herstellen sollen. Dieser Ansatz erlaubt es Auswirkungen von Nahrungszusätzen und Nährstoffen zu erforschen, mit dem Ziel die Ernährung ideal an verschiedene Genotypen anzupassen (Müller & Kersten, 2003).

2.6.4 Proteomik

Die Proteomik erforscht die Gesamtheit aller Proteine die durch das Genom kodiert werden. Das Genom kann als Bauplan verstanden werden, die Proteine wirken als Baustoffe, die biologische Funktionen übernehmen oder Strukturen aufbauen. Um biologische Prozesse zu verstehen, müssen Protein Wechselwirkungen verstanden werden. Ebenso wie in der Genomik wird die Proteomik in einen strukturellen Zweig und einen funktionellen Zweig unterteilt.

Eine große Schwierigkeit die sich den Wissenschaftlern dabei stellt, ist mit der Komplexität der Protein Wechselwirkungen umzugehen. In der Regel laufen Untersuchungen wie folgt ab: Die Methode der Massenspektrometrie wird dafür herangezogen Proteine aus Proben von Probandengruppen mit spezifischen Formen von Krebs mit Proteinen von Kontrollgruppen zu vergleichen. Treten bestimmte Proteine häufiger in der Gruppe der Kranken auf werden sie als potenzielle Biomarker weiter untersucht (Willard & Ginsburg, 2008, S 178).

2.6.5 Proteogenomik

Diese Wissenschaftsdisziplin verbindet die Fachbereiche der Proteomik und der Genomik miteinander. Für eine vollständige Beschreibung biologischer Prozesse ist es notwendig, den vollständigen Weg von den Genen über den in ihnen kodierten Proteinen bis hin zu den Vorgängen, die dadurch beeinflusst und gesteuert werden, zu beschreiben.

2.6.6 Pharmakogenomik

Die Pharmakogenomik erforscht die Wechselwirkung zwischen genotypischer Ausprägung und der differentiellen Reaktion auf Arzneimittel. Ähnlich den individuellen Unterschieden für Erkrankungsrisiken und Krankheitsfortschritt existieren ebenso Unterschiede, wie Individuen auf therapeutische Maßnahmen reagieren. Unter diesem Ansatz wird versucht, individuell zugeschnittene Pharmaprodukte zu erzeugen, die ein Maximum an Wirksamkeit und ein Minimum an Nebenwirkungen erzeugen

Anhand eines einfachen Bluttests besteht beispielsweise die Möglichkeit sogenannte slow metabolisers, dies sind Patienten mit einem Gendefekt in einem bestimmten Stoffwechselweg, zu erkennen. Slow metabolisers sind sehr anfällig gegenüber Medikamenten die über diesen Weg verstoffwechselt werden. Durch die Testung können solche Patienten von schädlichen Nebenwirkungen geschützt werden. Rapid metabolisers, also Individuen mit mehreren Kopien eines für die Metabolisierung von Medikamenten verantwortlichen Gens leiden unter dem gegenteiligen Effekt. Sie benötigen eine höhere Dosis eines Medikaments um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Mittels genetischen Testungen und der Identifizierung von Mutationen kann die Trial-and-Error Methode übergangen werden.

Kennzeichnend an diesen Disziplinen ist die Gemeinsamkeit Interventionen an das persönliche Genom anzupassen. Die Aussicht ein gesamtes Genom eines Individuums zu dekodieren um individualisierte Risikovorhersagen und Behandlungen zu gestalten ist eine attraktive, wenngleich schwierige Herausforderung (Willard u. a., 2005). Die Referenz Sequenz des menschlichen Genoms hat die Humangenetik zwar verändert, ist für die genomische Medizin an sich aber eine unzureichende Voraussetzung. Ebenso wichtig wie das individuelle Genom sind die oben genannten ergänzenden Technologien. Jede dieser Technologien stellt Informationen bereit, die in Kombination mit klinischen Daten und der Evaluation von umweltbedingten Risiken, dazu beitragen die individualisierten Risikovoraussagen zu präzisieren.

2.7 Individualisierte Medizin

Personalisierte Medizin bezeichnet die Verschreibung bestimmter Therapien die am besten für eine Person geeignet sind und auf pharmakogenetischen und pharmakogenomischen Informationen beruhen. Dafür werden mehrere Techniken wie beispielsweise SNP's, Haplotypisierung und Expressionsstudien verwendet. Die genaue Beschreibung dieser Methoden würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Bullerdiek (Bullerdiek, 2006) bietet für Interessierte einen Überblick über moderne Methoden in der Genomforschung.

Es gibt einige Beispiele für den Ansatz der personalisierten Medizin. Die Genotyp-basierte Auswahl von Krebspatienten ist eine Möglichkeit. Dabei werden Patienten von einer Therapie ausgeschlossen wenn keine Wirkung oder starke Nebenwirkungen erwartet werden. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit von gescheiterten Therapien und erhöht die Sicherheit für Patienten. Dies wirkt sich laut Sudhop (2009) wiederum positiv auf das Vertrauen des Patienten gegenüber der Ärzteschaft aus.

Diese Form der Prävention, in der genetische Information dafür genutzt wird Nebenwirkungen von Medikamenten zu unterbinden, wird phänotypische Prävention genannt. Eine Prävention die sich am Phänotyp orientiert, ist ein Prozess in welchem die schadhafte Interaktion zwischen umweltbedingten Faktoren, und genetischer Disposition unterbrochen wird. Ansatzpunkt ist die Modifizierung von Risikoparametern wie beispielsweise einer unausgewogenen Ernährung oder mangelnder körperlicher Aktivität.

Dieser Ansatz ist die am häufigsten von der Gesundheitsförderung eingesetzte Strategie um chronische Erkrankungen mit familiärer Komponente zu verhindern. Zielgruppen dieser Prävention sind Erwachsene.

Eine andere Variante der Prävention setzt direkt an der Veränderung des Erbgutes an. Sie wird von Khoury und Burke (2000) definiert als Unterbrechung der Übertragung der Erbanlage von einer Generation zur nächsten.

Genotypische Prävention spielt eine wesentliche Rolle in der Prävention von Erkrankungen die pränatal auftreten. Diese Form der Prävention ist charakterisiert durch Träger-Screenings, genetischen Beratungen oder Schwangerschaftsabbrüche. Genotypbasierte Prävention bringt eine Vielzahl von ethnischen, rechtlichen, sozialen und religiösen Bedenken mit sich.

Zur Klärung solcher Fragen wurde mit Beginn des Human Genome Project eine Arbeitsgruppe gegründet die parallel mit dem technologischen Fortschritt, Gefahren auf unterschiedlichen Ebenen evaluiert und Handlungsempfehlungen ausspricht (Mikail, 2008, S.8).

Die ELSI (Ethical, Legal and Social Implications) Forschungsgruppe organisiert und finanziert Studien die im Zusammenhang mit diesen Themen stehen:

- Nutzung genombasierten Wissens als geistiges Eigentum
- ELSI Faktoren, welche die Übersetzung von genombasierten Wissens in die Gesundheitsförderung betreffen
- Fragen rund um die Durchführung der Genforschung
- Gebrauch genombasierten Wissens auch außerhalb der Gesundheitsvorsorge
- Auswirkungen der Genomik auf Konzepte der Rasse, Ethnizität, Verwandtschaft und Gruppenzugehörigkeit
- Berücksichtigung der kulturellen Differenzen bezüglich der Nutzung genombasierter Informationen (Collins, Green, Guttmacher & Guyer, 2003).

Die Tätigkeitsfelder der ELSI stehen in einem klaren Zusammenhang mit einer in den letzten 10 Jahren entstandenen Disziplin. Die wissenschaftliche Multidisziplin der Public Health Genomics, verbindet jene Fragestellungen die sich aus der Implementierung genombasierten Wissens in die öffentliche Gesundheitsvorsorge ergeben.

3 Public Health Genomik (PHG)

3.1 Einführung

Public Health ist eine multidisziplinäre Wissenschaft deren Ziel es ist die Lebenssituation von vielen Menschen zu verbessern. Hierfür werden biologische, soziale, ökonomische, rechtliche, politische sowie umwelt- und lebensstilbedingte Faktoren mit einbezogen. Sie formuliert Handlungsmöglichkeiten und plant Strategien die in der Gesundheitsforschung, der Politik und in der Gesundheitsversorgung umgesetzt werden (Brand 2009).

Ratsuchende Individuen finden genetische Beratung meist im Rahmen humangenetischer Beratungsprogramme. Sie werden dabei meist über spezifische Erkrankungsrisiken für sich selbst oder für ihre Nachkommen aufgeklärt. Die meisten dieser Krankheiten sind monogenetisch bedingt. Eine solche Form der Beratung greift jedoch angesichts der Entwicklungen die komplexen Erkrankungen betreffend zu kurz, und wird in Zukunft nicht mehr ausreichen. Während die Humangenetik genetische Beratung für meist nur eine Person anbietet, beschäftigt sich die Public Health Genomik mit den Auswirkungen genetischer Erkenntnisse auf Populations- und Subpopulationsebenen sowie mit der Übersetzung dieses Wissens in Politik und Praxis.

PHG hat seinen Ursprung in den Public Health Gemeinschaften in England und in Amerika. In Amerika begann die Entwicklung durch eine Veröffentlichung von Khoury (1996) welche die Einflüsse genetischer Applikationen auf die Krankheitsprävention untersuchte. Darauf wurde vom Center for Disease Prevention eine Task Force zu diesem Thema ins Leben gerufen, die zur Etablierung des Büros für Genetik und Krankheitsprävention unter der Führung von Khoury führte. Zur selben Zeit griffen die ersten Universitäten in Amerika das Thema auf und integrierten Genetik in die Stundenpläne von Public Health Studiengängen (Willard & Ginsburg, 2008, S.447).

3.2 Begriffsbestimmung

Das Institut für Public Health Genetik an der Universität Washington sieht die Public Health Genetik als Erweiterung der Humangenetik und der molekularen Biotechnologie mit dem Fokus die Gesundheitsversorgung und die Krankheitsprävention zu verbessern (Willard & Ginsburg, 2008, S.447).

Etwas weiter gefasst ist eine Definition aus England die sich an der Acheson (1978) Definition von Public Health orientiert. Danach ist Public Health Genetics eine

„Strömung der Genetik, die sich mit der Kunst und der Wissenschaft auseinandersetzt, Gesundheit zu fördern und Krankheiten vorzubeugen. Dies soll durch die organisierten Anstrengungen der Gesellschaft geschehen.“

Während der letzten Jahre des 20. Jahrhunderts wurden die Prinzipien der Public Health Genetik auf beiden Seiten des Atlantiks eingeführt. Die Anzahl der Literatur wuchs und bildete die geistige Basis der Disziplin. Dies wurde begleitet durch die Entwicklung von Programmen und Aktivitäten in Bereichen wie der menschlichen Genomforschung, Politikanalyse und –Beratung, und Schulungsprogrammen für Angehörige der Gesundheitsberufe. Gleichzeitig beschäftigte sich die Public Health Genetik mit vererbaren Krankheiten sowie mit der modernen Molekular- und Zellbiologie. Es herrschte Konsens darüber, dass der Anwendungsbereich des Feldes breiter war als durch das Wort Genetik impliziert. Aus diesem Grund gab es einen Trend anstelle des Wortes Genetik das Wort Genomik zu verwenden (Khoury, 2003).

Bei einer Tagung von 19 Experten formierte sich das aus allen 19 Teilnehmer(innen) bestehende Genome-based Research and Population Health International Network (GRaPH Int). GRaPH Int. ist eine internationale Zusammenarbeit mit dem Ziel für eine verantwortungsvolle und effektive Integration des genombasierten Wissens und neuer Technologien in die öffentliche Politik zu sorgen. Dazu sollen Programme und Dienstleistungen gefördert werden, welche die Gesundheit der Bevölkerung verbessern (GRaPH Int, 2005). Aus dieser Mission sollte die Definition von Public Health Genomik hervorgehen:

„Die verantwortungsvolle und effektive Übertragung von genombasierten Informationen und deren Technologien für das Wohl der Populationsgesundheit“ (Burke u. a.,2006).

Diese Definition soll nun etwas genauer betrachtet werden. Der Begriff genombasiert impliziert, dass nicht nur einzelne Gene sondern Informationen des gesamten Genoms inkludiert werden. Dadurch unterscheidet sich diese Definition von den vorangegangenen Definitionen in welchen von Public Health Genetik gesprochen wurde.

Das Wort Technologien in der Definition bezieht sich auf die essentiellen biotechnologische Entwicklungen wie Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden oder Mikroarray Anwendungen durch die eine ganzheitliche Untersuchung des Genoms erst ermöglicht wurde. In diesem Zusammenhang ist das 1000 Dollar Genom, also die Möglichkeit eine Kopie eines individuellen menschlichen Genoms zu entkodieren von

Bedeutung. Dieses Unternehmen wird laut aktuellen Einschätzungen bald erreicht und sogar übertroffen werden (Mardis, 2006; Tong u. a., 2010). Die Adjektive verantwortungsvoll und effektiv weisen auf die ethnische Bedingung einer Genombasierten Gesundheitsvorsorge hin. Genetische Applikationen dürfen erst nach der vollständigen Validierung am Patienten eingesetzt werden. Außerdem müssen ethische, rechtliche und soziale Auswirkungen (ELSI) in die Validierung einbezogen werden (Willard & Ginsburg, 2008, S.447). Weiters gibt die Definition wieder, dass alle Interventionen für Populationen ausgelegt werden sollen. Auf den ersten Blick mag die Genomik eher in die Kategorie der Individualmedizin einzuordnen sein, da es für Individuen und deren Umfeld nützliche Informationen anbietet. Auf Basis breit angelegter Studien mit hohen Kohortenzahlen können Gensuseptibilitäten gefunden werden, die wiederum Rückschlüsse auf Populationsebene sowie auf individueller Ebene zulassen.

Die PHG stellt dazu, ergänzend zu den traditionellen Maßnahmen, Interventionen zu Verfügung, die die Unterschiede in der Bevölkerung berücksichtigen und eine Alternative zu den gewöhnlichen Public Health Allheilmitteln bereitstellen (Willard & Ginsburg, 2008, S 447).

Experten sind sich einig, dass genombasiertes Wissen das Verständnis von Krankheitsursachen und Krankheitszusammenhängen verändern wird. Basierend auf genombasierten Informationen können je nach genetischer Prädisposition und der Gen-Umwelt Interaktionen, individuell die bestmöglichen Therapien entwickelt werden. Ein weiteres Potenzial stellen wie schon erwähnt, individualisierte Medikamentengaben dar.

3.3 Rahmenkonzept

In der Literatur existieren zwei Rahmenkonzepte zur Einordnung von Public Health Genomik Aufgaben. Das erste schließt direkt an die Public Health Aufgaben an und erweitert diese um die Genomik (McGinnis, 2005). Das zweite wurde vom internationalen Netzwerk für Public Health Genomics (GRaPH Int) entwickelt.

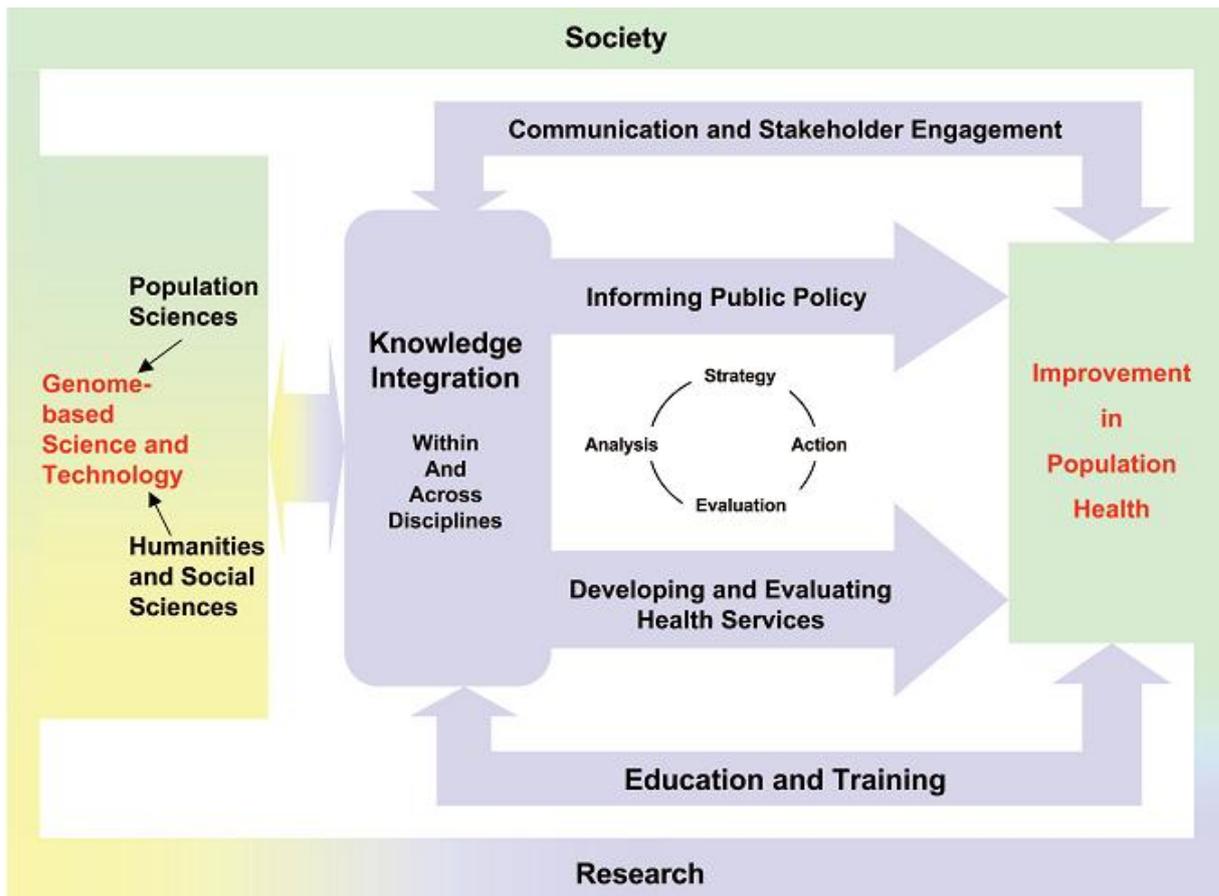


Abbildung 1: Public Health Genomics Rahmenkonzept der GRAPH- Int, (W. Burke u. a., 2006)

Das Modell zeigt die Ansatzpunkte der PHG und welche Aufgaben dabei zu bewältigen sind. Neben den bereits bestehenden Gesundheitsdeterminanten wie den sozialen, den umwelt- und lebensstilbedingten Faktoren, bezieht es auch die genetischen Faktoren in das Gesundheitswesen mit ein. In diesem Konzept wird PHG die Übermittlerrolle zwischen der Wissensgenerierung auf der einen Seite und der Verbesserung der Gesundheit in der Bevölkerung auf der anderen Seite übertragen. Die Übertragung erfolgt über die fünf Handlungsfelder der PHG, die im Inneren der Abbildung zu sehen sind.

Der genetischen Epidemiologie und der Health Technologie Assessment (HTA) kommt dabei eine zentrale Rolle zu. Neu gewonnene Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung müssen durch systematische Analysen auf Bevölkerungsebene gebracht werden. Dadurch wird bestimmt welche Relevanz diese Erkenntnisse für die Gesundheit vieler hat (Brand, Rosenkötter, Schulte in den Bäumen & Schröder-Bäck, 2009).

Diese Form der Forschung wird von Khoury u. a. (2005) als angewandte Genomforschung beschrieben. Sie ist definiert als eine klinische und epidemiologische Forschung, deren Aufgabe es ist, Genvarianten in Populationen zu bestimmen und Genom-Umwelt-Interaktionen aufzudecken um genetische Tests, die für Screenings- oder andere Präventionsmaßnahmen herangezogen werden, zu evaluieren

Die angewandte Genomforschung ist dafür verantwortlich, dass theoretisches Wissen in praktisch anwendbares Wissen transformiert wird. Eine zentrale Rolle kommt dabei der Nutzbarmachung genombasierter Information zu. Informationen die aus unterschiedlichen Teildisziplinen der Biologie stammen, müssen in einen epidemiologischen, medizinischen oder einen Public Health Kontext gebracht werden. Dabei spielt nicht die Quantität der Daten, sondern die Qualität eine wichtige Rolle. Begibt man sich in wissenschaftlichen Datenbanken auf die Suche nach Genen, die das Auftreten unterschiedlicher Krankheiten wie beispielsweise Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes Mellitus Type 2, oder andere chronischen Erkrankungen begünstigen, stößt man auf eine Vielzahl von Publikationen. Dabei fällt auf, dass Ergebnisse aus anfänglich kleinen Assoziationsstudien durch Resultate breiter angelegter Studien widerlegt werden (Ioannidis, Trikalinos, Ntzani & Contopoulos-Ioannidis, 2003).

Das unterstreicht die Bedeutung groß angelegter genombasierter Studien, die durch Biobanken und andere groß angelegte genetisch-epidemiologische Studien unterstützt werden müssen. Nur so können Ansätze für diagnostische, präventive oder therapeutische Zwecke gestaltet werden (Brand u. a., 2009). Beispielsweise konnten Speliotes u. a. (2010) anhand einer groß angelegten Studie mit 249.796 Individuen, 14 bekannte Gene, die in Zusammenhang mit dem BMI stehen, bestätigen und weitere 18 Gene identifizieren.

Ein Beispiel für die Nutzbarmachung genombasierten Wissens für die Praxis ist HuGENet (Human Genome Epidemiology Network). HuGENet ist ein Zusammenschluss internationaler Organisationen und Individuen die sich für die Verbreitung populationsbezogener, humangenomischer Informationen einsetzt.

Zu diesem Zweck wurde eigens eine Methode entwickelt, die systematisch geprüfte Übersichtsarbeiten mit epidemiologischen Faktoren der Humangenetik erstellt. Diese Übersichtsarbeiten enthalten Studien aus der Grundlagenforschung die identifizierte Gene, deren Funktionen und Varianten beschreiben. Ergänzend dazu werden Daten integriert, die verschiedene Charakteristika der Gene beschreiben. Dies sind

hauptsächlich Studien zu Genotyp-Phänotyp Beziehungen, Genotyp-Interaktionen und Umwelteinflüssen. Weiters werden Informationen zur Anwendbarkeit genetischer Test und Screenings auf Bevölkerungsebene bereitgestellt (Little u. a., 2003). Solch aufbereitete Informationen dienen der PHG als Wissensmanagementsystem und erleichtern die Übertragung in die Arbeitsfelder die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Diese sind nach der Definition der GRaph Expertengruppe in fünf Teilbereiche gegliedert. Diese sind Steuerung der Kommunikation, Politikberatung, Direct to consumer Gentests und der Entwicklung von Gesundheitsdienstleistung und werden im Folgenden näher beschrieben (Brand, Rosenkötter, Schulte in den Bäumen & Schröder-Bäck, 2009):

3.4 Aufgabenbereiche

3.4.1 Steuerung der Kommunikation

Die Identifikation und die Vernetzung aller relevanten Interessenträger stellt eine der Hauptaufgaben für die Public Health Genomik dar. Besondere Bedeutung hat der öffentliche Dialog. Hier ist die Etablierung regionaler, aber auch nationaler und internationaler Netzwerke und Arbeitsgruppen sinnvoll. Dies schafft ein Umfeld indem Experten verschiedener Fachrichtungen gemeinsam mit Interessensvertreter aus der Wirtschaft, Möglichkeiten evaluieren, genombasiertes Wissen in das Gesundheitswesen zu integrieren. In diesem Zusammenhang sind Europäische Best Practise Richtlinien zur Qualitätssicherung, Bereitstellung und Gebrauch genombasierter Informationen und Technologien in Arbeit (Brand u. a., 2009).

3.4.2 Politikberatung

Unter dem Begriff Politik sind hier eine Reihe gesundheitspolitischer Strategien und Maßnahmen zusammengefasst. In erster Linie geht es darum, Diskriminierungen auf Basis genetischer Tests zu verhindern. Seit 1990 existieren zu diesem Zweck in Europa die Rechtsvorschriften zur Nichtdiskriminierung der Lebens- und Krankenversicherungen (Van Hoyweghen & Horstman, 2008). In den Vereinigten Staaten wurde 2008 ein ähnliches Gesetz beschlossen. Es schützt Arbeitnehmer und Versicherte vor der Diskriminierung auf Basis von genetischer Information (Asmonga, 2008). Um Diskriminierungen einen Riegel vorzuschieben, muss die Frage nach essentiellen genomischen Informationen für die Gesundheitsvorsorge geklärt werden. Burke und Zimmern postulieren die Schaffung dreier Regelwerke die festlegen welche genetischen Informationen für die Gesundheit der Bevölkerung notwendig sind.

Zum Ersten die gesetzliche Regulierung die auf Grundlage rechtlicher, philosophischer und sozialer Analysen gestaltet wird. Zweitens Regulierungen durch Kommissionen und

Institutionen die daran interessiert sind, aus den begrenzten Ressourcen, den größtmöglichen Nutzen zu erzielen. Dies sind beispielsweise gesundheitsökonomische Interessen der Krankenkassen. Drittens können professionelle Regulierungen ein System klinischer Steuerung darstellen, die beispielsweise Behandlungsleitlinien entwickeln und Studienpläne für Berufe im Gesundheitswesen gestalten (Burke & Zimmern, 2004).

In anbetracht der steigenden Angebote die im Internet direkt an den Konsumenten vermarktet werden, in welchen Kunden schon für einige hundert Euro ein Gentest angeboten wird, sind auch selbstregulierende Mechanismen des Marktes in Form von Best Practise Modellen oder privaten Partnerschaften denkbar (Brand, 2009).

Das Feld der Politikberatung ist sehr umfassend und wird daher in weitere fünf Handlungsfelder untergliedert, die im folgenden skizziert werden.

3.4.2.1 Ethische Aspekte

Good Governance wird hier gleichgesetzt mit dem verantwortungsvollen Einsatz genom-basierenden Wissens innerhalb gesundheitspolitischer Programme. Dies umfasst insbesondere den Umgang mit Populationsscreenings um daraus Gesundheitsempfehlungen für identifizierte Risikogruppen abzugeben. Laut Knoppers (2010) sollten solche Screenings, auch wenn sie der Auffindung von genetischen Risikovarianten dienen, nicht vorgeschrieben werden. Der Nutzen eines solchen Schrittes sollte im Vorfeld von einer Expertengruppe, bestehend aus einem interdisziplinären Forscherteam unter der Beteiligung von Volksvertretern, evaluiert werden.

Die Public Health Forschung wird oft als öffentliches Gut betrachtet. Es herrscht Konsens darüber, dass genomische Daten der Bevölkerung dienen sollen. Hinsichtlich der Möglichkeit, Daten aus der Genomforschung mit staatlichen Datenbanken zu verknüpfen sehen Fachleute ein immenses Forschungspotenzial. Zuerst müssen geeignete Schritte unternommen werden um die Frage des Datenschutzes zu klären.

Die Entwicklung von Biobanken umfasst beispielsweise verschiedene Akteure. Um sicherzustellen, dass private Daten gewahrt werden, müssen die Interessen der Beteiligten offengelegt werden, damit Interessenskonflikten vorgebeugt werden kann. Knoppers u. a. (2010) schlagen vor, Biobanken aus öffentlichen Mitteln zu finanzieren, da sie auch dem öffentlichen Interesse dienen.

3.4.1.2 Verbraucherschutz

Da Unternehmen schon heute Gentests und Screenings anbieten, ist es zwingend erforderlich, dass diese genetischen Tests vor ihrer Zulassung umfassend und systematisch mittels Health Technology Assessment (HTA) evaluiert werden. Laut Kraft und Hunter (2009) ist die Stabilität der Risikoeinschätzungen in genetischen Tests zurzeit

noch zu dürftig. Dies dürfte sich in zwei bis drei Jahren aber ändern. Dann könnten genetische Screenings für mögliche Erkrankungen durchgeführt werden und Intervention für Menschen angeboten werden, deren Risiko eine gewisse Schwelle übersteigt. Darüber hinaus muss über die genetische Beratung nach dem Test gesprochen werden. Der Trend geht hier eher in die Richtung einer freiwilligen Beratung. Hier müssten laut Kraft entsprechende Richtlinien für Ärzte und Patienten geschaffen werden, wie die Ergebnisse interpretiert werden können und wann Interventionen notwendig sind (Kraft & Hunter, 2009).

3.4.2.3 Direct-to-customer Gen Tests

Da die Entwicklung neuer genetischer Tests und Technologien in Zukunft weiter voranschreitet, ist der kommerzielle Sektor für PHG von Bedeutung. Eine Trennung des öffentlichen vom marktbasieren privaten Sektor ist nicht realistisch. Es könnten hingegen Kooperationen angestrebt werden. Private Unternehmen stehen hier im Spannungsfeld zwischen dem Wunsch, Produkte auf einem großen Markt zu verkaufen und für die Entwicklung individueller Therapien zu sorgen. Die Kosten für die Erforschung solcher Therapien werden nicht unerheblich sein.

Patch u. a. (2009) postulieren die Notwendigkeit Regulationsmechanismen für Gentests die direkt an den Verbraucher gerichtet sind zu schaffen. Sie argumentieren damit, dass die klinische Relevanz vieler Test nicht ausreichend validiert, und ohnehin nur wenige Interventionen verfügbar sind. Ein zweifelhaftes Testergebnis wird ohnedies kaum ein längeres und gesunderes Leben ermöglichen. Laut Patch u. a. werde durch solche oft über das Internet vermarktete Tests, die Glaubwürdigkeit der Öffentlichkeit in die Wirksamkeit der genomischen Forschung untergraben.

Im Gegensatz zu dem regulativen Ansatz von Patch geben Gurwitz und Bregman-Eschet (2009) eine Handlungsempfehlung für intelligente und innovative, öffentlich-private Partnerschaften. Sie schlagen vor, dass kommerzielle Anbieter genetischer Tests zusammen eine Art Best Practice Modell entwickeln. Diese Modelle sollen für alle Anbieter verbindlich geltende Richtlinien darstellen. Ziel solcher Richtlinien ist es den Konsumenten vor sinnlosen und teuren Tests zu schützen. Die Evidenz für die allgemeine Geltung, genomische Informationen die von privaten Anbietern wie 23andMe oder Navigenics auf Direct-to-customer (DTC) Basis angeboten werden ist gering. Es existieren nur wenige Forschungsergebnisse zu diesem Thema. Die Resultate zeigen aber, dass die genomische Information, die von diesen Unternehmen bezogen werden können, keine Informationen enthalten, die zum Zwecke der Gesundheitsfürsorge genutzt werden können.

Trotz dieser Skepsis erfreuen sich solche Applikationen großer Popularität. Direct-to-consumer Dienstleistungen die personalisierte genomische Informationen anboten, wurden 2008 in den USA vom Time Magazine sogar als Erfindung des Jahres gefeiert (Hamilton, 2008). McGuier u. a. (2009) untersuchten die Einstellung zu persönlichen Gentests (PGT). Dafür wurde ein Fragebogen konstruiert der auf einem webbasierten sozialen Netzwerk verbreitet wurde. Danach haben 47 Prozent der Befragten zumindest von der Möglichkeit gehört, sechs Prozent gaben an, sich eines solchen Tests schon unterzogen zu haben. Als Grund nannten die meisten Befragten die Absicht wertvolle Informationen über ihren gesundheitlichen Status zu erfahren. 78 Prozent der Gefragten gaben an, ihren Arzt für die Interpretation der Ergebnisse zu konsolidieren.

Da eine Vielzahl von Ärzten solche genetischen Beratungen nicht durchführen, sind die Kunden genetischer Tests oft mit dem Ergebnis allein gelassen. Eine Argumentationslinie für DTC Gentests ist, dass obgleich des mangelnden wissenschaftlichen Wertes einer solchen Testung, Menschen trotzdem zu gesunden Lebensstilveränderungen in verschiedenen Bereichen motiviert werden könnten. Dies ist zwar möglich, Untersuchungen zeigen aber, dass Lebensstil Veränderungen selbst dann schwerfällig initiiert werden, wenn gesundheitliche Gründe dafür vorhanden sind. Da die Forschung nach komplexen Erkrankungen ohnehin noch nicht bereit ist, klinisch validierte Tests anzubieten, ist es eine weitere Aufgabe der PHG, einen Hype und dadurch verursachte übertriebene Erwartungen zu verhindern (Steward & Zimmern, 2008, S.448).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich der Aufgabenbereich der Politikberatung auf den Verbraucherschutz konzentriert. Damit einher geht die Entwicklung von qualitativ sinnvollen, und evaluierten Methoden der genomischen Testung. Die Entwicklung solcher Dienstleistungen ist ebenfalls eine Aufgabe der PHG.

3.4.3 Entwicklung von Gesundheitsdienstleistungen

Diese Aufgabe ist eng mit der Wissensgenerierung in der Genomforschung verknüpft. Ziel ist es, einen Ansatz zu gestalten, der neue Technologien evaluiert und bewertet. Verfahren wie das Health Technology Assessment und Health Impact Assessment können diese Rolle übernehmen und einen zeitnahen Transfer genombasierter Wissens vorantreiben.

Dieser Arbeitsbereich der Public Health Genomik umfasst die nachfolgend skizzierten Themen.

3.4.3.1 Genetische Tests

In diesem Kontext ist auf die Unterschiede zwischen Test zur Bestimmung monogener Krankheiten und genombasierten Informationen die multifaktorielle Krankheiten aufdecken, hinzuweisen. Testung auf komplexe multifaktorielle Erkrankungen prognostizieren lediglich Erkrankungswahrscheinlichkeiten die in Prozent angegeben werden.

PHG hat die Aufgabe, professionelle Standards für genetische Testungen zu definieren. Einflussfaktoren sind hier die prädikative Aussagekraft und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die betroffene Person und deren Umfeld. Das Potenzial des Testergebnisses für Diskriminierung jeglicher Art spielt in der Evaluation ebenfalls eine wichtige Rolle. Genetische Tests sollten dabei nicht als isolierte Interventionen, sondern als Glieder in einer Kette, die den ganzen Gesundheitsvorsorgeapparat einbezieht, gesehen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Vererbung eines vollständigen genomischen Profils mit Ausnahme eineiiger Zwillinge, die dasselbe Genom teilen, eher unwahrscheinlich ist. Daher sind die Ergebnisse genetischer Testung auf komplexe Erkrankungen mit minimalen oder keinerlei Konsequenzen für Familienangehörige verbunden (Brand u. a., 2009).

3.4.3.2 Genetisches Screening

Ein sinnvoller Anwendungsbereich ist das Neugeborenencreening. Ziel ist es alle Neugeborenen einer systematischen Testung zu unterziehen, die Aufschluss über angeborene Stoffwechselleiden geben sollen. Durch ein Screening frühzeitig entdeckt, können diese Krankheiten sofort behandelt werden und geben den Betroffenen von Krankheiten die Chance auf eine normale Lebensführung. Die englische Human Genetics Commission will bis 2010 prüfen ob auch andere Krankheiten in den Katalog der zu testenden Krankheiten aufgenommen werden können (Brand u. a., 2009).

3.4.3.3 Surveillance

Unter Surveillance versteht man die kontinuierliche Beobachtung gesundheitsrelevanter Faktoren in einer Bevölkerung durch systematische Sammlung, Analyse und Aufbereitung von (Routine-)Daten, um Veränderungen im Krankheitsgeschehen entdecken zu können (Brand u. a., 2009). Gemeint sind Biobanken wie beispielsweise HuGe in der USA oder popgen und koragen in Deutschland. Hauptsächlich angewandt wird dies zur Überwachung von Krebs- oder Infektionserkrankungen. Solche Daten dienen der evidenzbasierten Politikberatung

3.4.3.4 Mainstreaming Genetics

Unter diesen Begriff wird die Ausweitung von Angeboten in allen Bereichen der medizinischen Versorgung verstanden auf die genom-basierte Informationen Einfluss haben. Dies setzt voraus, dass alle Beteiligten entsprechendes Wissen erwerben. In Großbritannien wurden Pilotstudien zur Entwicklung genetischer Dienste und deren Implementation in unterschiedliche medizinische Behandlungsfelder durchgeführt. Zentrale Fragen die sich im Laufe der Studien herauskristallisierten, waren:

- Welche genetischen Dienstleistungen sind für die Fürsorge der Patienten notwendig?
- Wer ist für die Ausführung dieser Aktivitäten verantwortlich?
- Wie sollen genetische Dienstleistungen organisiert werden?
- Welche Schulungs- und Fortbildungsprogramme sind für das Personal notwendig, um den Erfordernissen gerecht zu werden?

Es zeigte sich, dass genetische Dienstleistungen leichter in die klassische Medizin implementiert werden konnten, wenn alle wichtigen Akteure in einer frühen Phase des Projekts einbezogen wurden. Schlechte genetische Kenntnisse wurden als ein wesentliches Hemmnis für den Erfolg identifiziert (Bennett, Burke, Burton & Farndon, 2010).

3.5 Aufklärung und Ausbildung

Wissen über die Methoden und Ergebnisse der angewandten Genomforschung im medizinischen als auch im Public Health Bereich sollte bereits in einem frühen Stadium der Ausbildung vorangetrieben werden. Die Aufgabe der PHG ist es, zielgruppenadäquate Schulungsprogramme zu entwickeln. Dabei spielten Aufklärungsprogramme auf Bevölkerungsebene eine wichtige Rolle.

3.6 Zusammenfassung

Laut Brand stellen sich PHG zwei Herausforderungen: Erstens müssen auf konzeptioneller Ebene die Möglichkeiten und Gefahren einer Implementierung genom-basierten Wissens in die Public Health überlegt werden. Zweitens ist auf praktischer Ebene zu verdeutlichen, wie genom-basierte Marker sinnvoll für eine ganze Bevölkerung anwendbar gemacht werden können. Hier muss die Komplexität aller menschlichen Systeme miteinbezogen werden. Zeitnahe muss auch geklärt werden wie sich Diskriminierungen aufgrund genom-basierter Informationen verhindern lassen und wie der Datenschutz für Verbraucher genetischer Tests gestaltet werden muss. Um ein Bewusstsein dafür zu schaffen welche sozialen und gesellschaftlichen Implikationen

genombasiertes Wissen haben kann, sollte die Integration genombasierten Wissens in die Ausbildung aller im Gesundheitsbereich Angestellten vorangetrieben werden (Brand u. a., 2009).

Es wird erwartet das sich präventive Maßnahmen auf der Basis genombasierten Wissens für Individuen oder auf Populationsbasis effektiv gestalten lässt. Bis dahin wird es noch eine Weile dauern. Und es werden noch große Anstrengungen unternommen werden, um genetische Zusammenhänge zwischen Krankheiten zu entschlüsseln um sie nutzbar machen zu können (Willard & Ginsburg, 2008, S.447).

In der Zwischenzeit ist es die Aufgabe von PHG Patienten davor zu schützen, unausgereifte Interventionsmethoden in Anspruch zu nehmen die weder auf evidenz-basiertem Wissen entwickelt wurden noch eine zwingende anschließende genetische Beratung anbieten (Willard & Ginsburg, 2008, S.447).

Public Health Genomik bereitet sich jetzt schon auf eine Zeit vor, in der die Wissenschaft viel mehr über das Zusammenspiel der Gene und der Gen-Umwelt Beziehung erforscht hat. Das Ziel ist es dann, geeignete diagnostische Verfahren, neue Therapien und vielleicht neue Möglichkeiten der Prävention auf Populationsebene anbieten zu können (Guttmacher & Collins, 2005).

4 Begriffsbestimmung

4.1 Einführung

In diesem Kapitel werden Begriffe beschrieben und die Bedeutung für die vorliegende Arbeit geklärt. An erster Stelle wird die Bestimmung körperlicher Aktivität vorgenommen und geklärt was in der hier vorliegenden Arbeit unter diesem Term verstanden wird. Das Risikofaktorenmodell ist ein multifaktoriell orientiertes Konzept, dass die Auswahl der Risikofaktoren verständlich machen soll.

4.2 Bestimmung körperlicher Aktivität

Körperliche Aktivität wird von Casperson, Powell u. Christenson (1985, S.126) definiert als

„jegliche von der Skelettmuskulatur hervorgebrachte Bewegung die zu einem Energiemehrverbrauch über den Ruhewert hinausgeht.“

Diese Definition schließt alle Tätigkeiten, ob im Beruf im Haushalt oder in der Freizeit, mit

ein. Der Ruhewert einer Person wird mit dem Maß der metabolischen Einheit (MET) bestimmt und entspricht dem Energiebedarf einer sitzenden Person. Bei Erwachsenen entspricht das etwa 3,5 ml O₂/kg/Min. oder entsprechend 1,2 kcal.

In der sportmedizinischen Forschung ist es aufgrund der multidimensionalität dieses Phänomens unumgänglich die Form körperlicher Aktivität exakt zu bestimmen. Dadurch sind Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von unterschiedlichen Aktivitätsformen und somit die Erstellung von evidenzbasierten Leitlinien möglich. Körperliche Aktivität kann unter mehreren Gesichtspunkten eingeteilt werden. So etwa nach der mechanischen Beanspruchung der Muskulatur in statische oder dynamische Aktivitäten die sich weiter unterteilen lassen in konzentrische und exzentrische Bewegungen.

In den meisten epidemiologischen Studien zum Bewegungsverhalten werden Studienteilnehmer mittels Aktivitätsfragebogen klassifiziert. Dabei dienen zur quantitativen Beschreibung der Intensität drei verschiedene Kategorien. Leichte körperliche Aktivität sind Bewegungen die mit weniger als drei MET oder weniger als 3,5 kcal/Min. zu bewältigen sind.

Moderate körperliche Aktivität ist jede Bewegung die innerhalb der Intensität von 3-6 Met zu erledigen ist. Das sind umgerechnet 3,5 bis 7 kcal/Min. Es kann davon ausgegangen werden, dass fast alle Menschen in der Lage sind sich mit dieser Intensität zu bewegen. In epidemiologischen Studien wird diese Intensität verwendet um Aktive von Inaktiven zu unterscheiden. Um Angaben vergleichbar zu machen, müssen zusätzlich zur Intensität auch Angaben zur Häufigkeit und zur Belastungsdauer gemacht werden.

Unter schwerer körperlicher Aktivität werden alle Bewegungen die mehr als 6 MET benötigen verstanden. Es ist dies ein Bereich der bei Aktivitäten im Haushalt oder im Beruf vorübergehend erreicht werden kann.

Einige Studienautoren empfehlen die Angabe der körperlichen Aktivität in MET/Woche da sich Dosis-Wirkungsbeziehungen so einfacher nachweisbar sind (Samitz & Mensink, 2002, S.17f.).

Neben absoluten Grenzwerten können auch Prozentwerte zur Intensitätsbestimmung herangezogen werden. Dies sind relative Werte im Bezug auf ein Leistungsmaximum. Einige dieser Werte setzen eine eingangs durchgeführte angepasste Leistungsdiagnostik voraus. Gebräuchliche Kennzahlen in epidemiologischen Studien sind der Prozentsatz der maximalen Herzfrequenz (%HF_{max}), der maximalen Sauerstoffaufnahme (%VO₂max)

oder der maximalen Wattleistung (%Wattmax) (Samitz & Mensink, 2002, S.17f.).

Zur Gruppe der freizeitbezogenen Aktivität sind alle Handlungen zu zählen die einen vermehrten Energieverbrauch zur Folge haben. Hierzu zählen auch sportliche Aktivitäten. Diese werden in epidemiologischen Studien oft als Indikator für den körperlichen Zustand eher jüngerer und erwachsener Proband(innen) herangezogen. Kennzeichen für sportliche Aktivitäten sind mehrere Eigenschaften. Hierzu zählen die kardiorespiratorische Fitness, die sich über die VO₂max und der Wattmax bestimmen lassen. Weitere relevante Einflussgrößen sind die körperliche Fitness die in manchen Studien Synonym für einen guten körperlichen Leistungszustand einer Probandengruppe verwendet wird.

In der hier vorliegende Arbeit wird der Begriff der körperlichen Aktivität soweit nicht anders angegeben synonym für alle Aktivität sei es in der Freizeit, im Beruf zu sportlichen oder zu Transportzwecken angegeben. Eine allzu genaue Unterteilung würde in anbetracht der sich daraus ergebenden Komplexität den Umfang dieser Arbeit sprengen. Die unterschiedliche Auswirkung vor allem sportlicher Aktivität auf verschiedene Erkrankungsparameter kann unter dem Begriff Kinesiogenomics zusammengefasst werden und Interessierte finden in der Publikation von Bray et al. (2009) detaillierte Informationen zu dem aktuellen Wissensstand in diesem Bereich der Forschung.

4.3 Risikofaktorenmodell

Um den Einfluss der Risikofaktoren zu ordnen, entwickelten Schaefer und Blohmke (Schaefer & Blohmke, 1972, S.181) eine hierarchische Ordnung der Risikofaktoren. Demnach sind Organreaktionen als primäre Risikofaktoren zu bezeichnen, verhaltensorientierte Bedingungen zu den sekundären und Entstehungsbedingungen gesellschaftlicher Herkunft, zu den tertiären Risikofaktoren zu zählen. Es wird davon abgesehen, Krankheiten mit monogenetischem Leitdefekt darzustellen. Wie bereits dargestellt, treten diese Leiden, relativ zu den komplexen gesehen, selten auf. Solche Defekte können mittels genetischer Untersuchung erkannt werden um gegebenenfalls eine Ernährungsanpassung oder eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Im Gegensatz dazu stehen komplexe Erkrankungen. Der Terminus multifaktoriell impliziert, dass viele Faktoren an der Entstehung beteiligt sind. Laut Definition wird eine Krankheit als multifaktoriell bezeichnet, wenn mehrere Gene und verschiedene Umwelteinflüsse an der Entstehung beteiligt sind (Dornblüth & Pschyrembel, 2007).

Es existieren zwei nicht konkurrierende Modelle, welche die Interaktion der Umwelt mit der genetischen Veranlagung eines Menschen verdeutlichen. Das erste Modell geht von

häufigen Mutationen innerhalb einer Bevölkerung aus, die die Verantwortung für höhere oder niedrigere Erkrankungsrisiken ausmachen. Den ersten Beweis für diese Theorie lieferte

Corder u. a. (1993). Sie zeigten, dass das APOE-Epsilon 4 Gen genetisch mit der familiären und der sporadisch auftretenden Form von Alzheimer assoziiert ist. Das Risiko zu erkranken stieg mit vermehrter Allelzahl um 20 bis 90 Prozent an. Das Alter der Krankheitsmanifestation sank von 84 auf 68 Jahre.

Das zweite Modell geht von seltenen Varianten aus, die häufige Krankheiten verursachen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass innerhalb einer allgemeinen Population seltene Allele einen großen Effekt auf ein niedriges HDL-Cholesterin haben (Cohen u. a., 2004).

Einige Studien belegen, dass sowohl seltene als auch häufige Varianten, Krankheiten beeinflussen, obwohl in diesen Studien nicht geklärt werden konnte welche dieser beiden Typen einen stärkeren Einfluss hat.

An diesen beiden Modellen artikuliert sich, dass Gene nicht isoliert agieren sondern durch ein orchesterartiges Zusammenspiel Mechanismen im Körper steuern. Das lässt darauf schließen, dass viele Krankheiten nicht unabhängig voneinander entstehen, obwohl sie individuell verschieden behandelt werden. Krankheitszusammenhänge besser zu verstehen, heißt Krankheiten besser behandeln zu können. Aktuelle Studien untersuchen Mechanismen, die scheinbar unabhängige Krankheiten miteinander teilen. Die dänische Forscherin Bente Pedersen (2009) suggeriert in ihren Arbeiten die Existenz eines lifestyle networks, indem scheinbar unabhängig voneinander auftretende Krankheiten miteinander verknüpft sind, obwohl die phänotypischen Ausprägungen als auch die benötigten Therapien gänzlich different sind. Im Detail sind dies die Krankheiten Diabetes Mellitus Type II (Typ 2 Diabetes), kardiovaskuläre Erkrankungen, Darmkrebs, postmenopausaler Brustkrebs sowie Alzheimer und Depression. Die Entstehung des Diseasome körperlicher Inaktivität ist, wie der Name schon andeutet, eng verflochten mit einer inaktiven Lebensführung, die von lang andauernder sitzender Tätigkeit und dem Fehlen körperlicher Aktivität gekennzeichnet ist.

Im Folgenden werden in Bezug auf das Risikofaktorenmodell Faktoren beschrieben, die diesen Krankheiten zugrunde liegen.

5 Risikofaktoren

Die hier genannten Risikofaktoren stellen eine Auswahl dar. Es wird auf Faktoren eingegangen, die sich vorrangig im Kontext körperlicher Aktivität befinden und bei denen Evidenz für die Beteiligung an der Entstehung chronischer Erkrankungen besteht.

5.1 Sitzende Lebensführung und Fehlernährung

Körpergewicht und die Prävalenz von Übergewicht steigen in vielen Staaten so schnell an, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Übergewicht als globale Epidemie deklariert hat. Einer der Hauptgründe hierfür ist der sedentary lifestyle, oder zu Deutsch der sitzende Lebensstil. Laut WHO ist der sitzende Lebensstil einer der zehn führenden Todesursachen in den USA. Die vorherrschende These ist, dass Veränderungen in der Gesellschaft zu Überernährung und einer sitzenden Lebensweise führen. Körperlich anstrengende Tätigkeiten werden seit der Jahrhundertwende ins 20. Jahrhundert fortlaufend durch bequeme Hilfsmittel ersetzt. Dieser Trend begann mit der Maschinerisierung der Hausarbeit und nahm ihren Lauf über das Transportwesen hin zur Verringerung körperlicher Arbeit im Beruf.

Eine einheitliche Definition des sedentary lifestyle konnte auf wissenschaftlicher Ebene noch nicht gefasst werden.

Der Zweck einer 2002 durchgeführten Studie war es, die Prävalenz des sedentary lifestyle in Europa unter Anwendung verschiedener Definitionen zu untersuchen. Weiters sollten die wichtigsten Korrelate für den sedentary lifestyle identifiziert werden. Dazu wurden zwei verschiedene Definitionen gefasst. Die LEE-Definition bezog alle Studienteilnehmer mit ein, die weniger als zehn Prozent ihrer Freizeitaktivitäten mit Tätigkeiten füllten, die mit weniger als vier metabolischen Einheiten (MET) zu erledigen waren. Die NP+LSD Definition umfasste all jene die angaben, in ihrer Freizeit keinen Sport zu betreiben und zusätzlich im Faktor sitzende Beschäftigung während der Freizeit, über dem Median unter allen Studienteilnehmern lagen.

Die Ergebnisse zeigen, dass unabhängig von der Definition die angewandt wurde eine höhere Prävalenz hinsichtlich des Vorkommens eines sedentary lifestyle innerhalb der Gruppe der Älteren, Adipösen, weniger Gebildeten, Geschiedenen oder Verwitweten und Rauchern bestand (Varo u. a., 2003).

Im Vergleich der beiden Definitionen miteinander, scheint die LEE-Definition jene zu sein, die für Studienzwecke einfacher herangezogen werden kann. Sie beinhaltet keinen problematischen Schwellenwert für die Sitzzeit, die nur schwer zu quantifizieren ist.

Dunstan u. a. (2010) untersuchten den Zusammenhang zwischen den täglichen Fernsehstunden und der generellen Sterblichkeit sowie kardiovaskulären Ereignissen und der Todesursache Krebs. Es wurden 8800 Männer und Frauen mit einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 6,6 Jahren beobachtet. Die Probanden wurden aus der Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) ausgewählt, wenn sie zumindest das 25. Lebensjahr vollendet hatten. Es konnte gezeigt werden, dass jede Fernsehstunde pro Tag die generelle Sterblichkeit um elf Prozent, die Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen um 18 Prozent und die Krebssterblichkeit um neun Prozent erhöht. Bei Probanden deren Fernsehkonsum über vier Stunden überstieg, konnte eine um 50 Prozent erhöhte, generelle Mortalität festgestellt werden. Dazu kam eine um 80 Prozent erhöhte Wahrscheinlichkeit an kardiovaskulären Ereignissen zu sterben.

In einer dänischen Studie (Krogh-Madsen u. a., 2010) wurde jungen gesunden Probanden zwei Wochen lang eine sitzende Lebensführung verordnet. Die Probanden durften sich nicht mehr als 1500 Schritte pro Tag bewegen. Ziel der Studie war es, herauszufinden was geschieht, wenn junge gesunde Menschen das gleiche Aktivitätsniveau zeigen wie chronisch Erkrankte.

Um die Auswirkungen des Lebensstilwandels zu evaluieren, wurde ein Leistungstest vor und nach den zwei Wochen der Testperiode durchgeführt. Die Studie zeigte alarmierende Ergebnisse. Binnen zwei Wochen wurde die subjektive Befindlichkeit der Probanden verändert - sie neigten zur Depression. Die Ausdauerleistungsfähigkeit sankt um über sieben Prozent. Der Körperfettanteil stieg um sieben Prozentpunkte an, dies vor allem im abdominalen Bereich. Dazu kam eine durchschnittliche Körpergewichtreduktion um 1,2 kg, was auf einen dramatischen Verlust an Muskelmasse schließen ließ.

Auch die Stoffwechsellistung der Probanden verschlechterte sich. Zucker und Fett wurden nach zwei Wochen wesentlich schlechter abgebaut, die Blutfett- und Blutzuckerwerte stiegen an. Die Probanden entwickelten innerhalb von nur zwei Wochen eine Insulinresistenz. Es waren also wesentlich höhere Dosen an Insulin notwendig um den Blutzuckerspiegel normal zu halten. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass durch eine Modifikation des Aktivitätsverhalten hinzu einer sitzenden Lebensführung, jederzeit die Entwicklung einer Frühform des Typ 2 Diabetes möglich ist. Dieses Experiment zeigte außerdem, dass für diese Veränderungen schon ein Zeitraum von zwei Wochen genügte.

Dieses Beispiel illustriert die Effekte eines unzureichenden Aktivitätsniveaus. Mehr

abdominales Fett bedeutet zugleich mehr Insulin. Insulin ist durch einen hormonellen Prozess der Gegenregulation mit Cortisol verbunden, das eine verstärkte Einlagerung von Bauchfett mit sich bringt. Chronisch erhöhte Cortisolniveaus führen zu einer größeren Anzahl von Störungen wie Diabetes, Depression, Osteoporose und Immunstörungen.

Ein weiterer Risikofaktor im Zusammenhang mit der Entstehung multifaktorieller Erkrankungen sind Ernährungsgewohnheiten. Häufig einhergehend mit der sitzenden Lebensführung ist eine hyperkalorische Ernährung. Sie besteht aus zuckerhaltigen Getränken und anstelle von natürlich belassenen Lebensmitteln treten industriell hergestellte, nahrungsmittelähnliche Stoffe. Gehärtete Fette, sogenannte Transfette fördern die Fettakkumulation in der Bauchhöhle, schädigen die Zellmembran und erschweren zusätzlich den Fettabbau. Sie können in synthetisch hergestellten Nahrungsmitteln wie Pizzen, Gebäcken, oder Frittierölen gefunden werden.

In einer amerikanischen Studie wurden Affen mit Transfetten und mit einfach gesättigten Fetten gefüttert. Die Gruppe der mit Transfetten gefütterten Affen akkumulierte in der Versuchszeit 30 Prozent mehr Bauchfett als die Kontrollgruppe (Kavanagh u. a., 2007).

Auch der Vergleich zwischen dem Verzehr von Vollkorngetreide und industriell verarbeitetem Getreide zeigte ein wenig überraschendes Ergebnis. Beide Probandengruppen verloren zwischen 3,6 und fünf Kilogramm, wobei die Mitglieder der Vollkorn-Gruppe das doppelte an Bauchfett verloren als die andere Gruppe (Lloyd u. a., 1998).

Laut Sears u. a. (2001) führt eine angepasste, mediterrane Diät zur Senkung stiller Entzündungsprozessen die aufgrund viszeraler gespeicherten Fetts entstehen. Eine solche Diät brachte im Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine 50 bis 70 prozentige Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mit sich, obwohl beide Gruppen die gleichen Risikofaktoren aufwiesen. Kernpunkte einer solchen Ernährung sind viel Obst und Gemüse, Getreideprodukte, Fisch und nur wenig anderes Fleisch sowie in moderaten Mengen konsumierter Wein. Ein Vergleich dieses Diätvorschlages zeigt eine große Übereinstimmung mit der des Fonds Gesundes Österreich in deren Zeitschrift Gesundes Österreich veröffentlichten Ernährungspyramide (FGÖ, 2010).

5.2 Bewegungsmangel

Der Sedentary Lifestyle und ein anderes Phänomen der Moderne sind eng miteinander verbunden: Körperliche Inaktivität ist zu den Hauptgründen für viele chronische

Erkrankungen zu zählen. Jährlich sind es zwei Millionen Menschen, die an den Folgeerkrankungen der körperlichen Inaktivität sterben (WHO, 2010). Damit zählt der Bewegungsmangel zu den zehn häufigsten Todesursachen weltweit. Epidemiologische Daten zeigen, dass Menschen die körperlich inaktiv sind, eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit in 25 unterschiedlichen chronischen Erkrankungen aufweisen (Lees & Booth, 2005). Männer mit einem geringeren wöchentlichen Aktivitätsniveau als 1500 kcal sind von einem 39 %höherem Sterberisiko betroffen als aktive Männer (Paffenbarger, Kampert, Lee, u. a., 1994). Die Anzahl koronarer Herzerkrankungen steigt bei Inaktiven um das Doppelte (Powell, Thompson, Caspersen & Kendrick, 1987) Dazu kommt eine signifikante Verbindung zwischen körperlicher Inaktivität und Gewichtszunahme (Williamson & Pamuk, 1993).

Eine Definition des Bewegungsmangel stammt von Hollmann und Hettinger (2009a, S.135):

„Unter Bewegungsmangel werden muskuläre Beanspruchungen verstanden, die chronisch unterhalb einer Reizschwelle liegen, deren Überschreitung notwendig ist zur Entwicklung oder zum Erhalt einer durchschnittlichen funktionellen Kapazität.“

Diese Definition impliziert alle beruflichen Tätigkeiten, Aktivitäten im Haushalt und in der Freizeit.

Das American College of Sports Medicine (ACSM) setzt als quantitative Leitlinie für körperliche Aktivität ein Mindestmass von 150 Minuten moderater körperlicher Betätigung fest. Diese Definition wird auch in einigen Studien als Grenze zur Gruppenbestimmung zwischen Aktiven und Nichtaktiven herangezogen.

Viele Studien bestätigen den Rückgang körperlicher Aktivität bei Kindern und Jugendlichen, der durch eine veränderte Lebenswelt charakterisiert ist.

Besonders betroffen sind Einwohner industrialisierter Nationen. Hier ist die Prävalenz der Inaktivität am Höchsten. Die Folgen von Bewegungsmangel sind vielfältig. Bewegungsmangel wirkt sich negativ auf die motorische Leistungsfähigkeit aus. Laut Braumann & Stiller (2009, S 80) ist anzunehmen, dass Kinder bei ständig schlechterem Abschneiden bei sportlicher Aktivität, sich zusehend aus der sportlichen Aktivität zurückziehen und bevorzugt sitzende Tätigkeiten anstreben. Dieser These nach geraten Kinder so in eine Spirale, die zu immer höher werdendem Übergewicht führt.

Der gemeinsame Nenner der schädigenden Wirkung körperliche Inaktivität auf die Gesundheit ist, dass wesentliche biologische Stimuli für Organe und Organsysteme fehlen. Durch körperliche Aktivität werden mehrere tausend Gene aktiviert. Dabei verhält sich der Prozess der Genexpression wie der einer Kettenreaktion. Nicht alle Gene werden gleichzeitig aktiviert, sondern aktive Gene schalten neue an. Dieses orchesterartige Aktivierungsschema bleibt bei mangelnder körperlicher Aktivität aus.

Lightfoot u. a. (2008) züchteten zwei Mäusestämme, eine aktive und eine inaktive Gruppe. Die Forscher kreuzten beide Gruppen, sodass eine Studiengruppe von 310 Mäusen entstand. Im Alter von neun Wochen wurde damit begonnen das Aktivitätsverhalten der Mäuse aufzuzeichnen. Täglich legten aktive Mäuse durchschnittlich die 21-fache Distanz ihrer inaktiven Kameraden zurück. Es konnten 20 verschiedene Genlokalisierungen gefunden werden, die tandemartig zusammenarbeiten und so das Aktivitätsverhalten der Mäuse beeinflussten. Obwohl das Aktivitätsverhalten der Mäuse nicht gänzlich über genetische Determinanten erklärt werden kann, berechneten Lightfoot u. a. eine 50 % Vererbung für die Unterschiede im Aktivitätsverhalten. Weiters konnte gezeigt werden, dass Gene die für körperliche Aktivität verantwortlich waren, zu 75 % dominant in jenen Mäusen vorkamen die viel Bewegung betrieben hatten. Insgesamt konnten 39 Genregionen die in Verbindung mit dem Bewegungsverhalten der Mäuse standen, ausgemacht werden. Auffällig dabei ist, dass einige Gene im jungen Alter dominant exprimiert werden, wohingegen andere Gene erst im Alter auftreten und eine weniger dominante Rolle spielen. Die Studienautoren resümierten, dass damit zwar weitere Beweise für den genetischen Einfluss für das Bewegungsverhalten erbracht wurde, die Mechanismen allerdings komplexer als angenommen sind und sich mit vorlaufendem Alter ändern.

Diese Erkenntnisse dürften ein Ziel der Forschung, nämlich ein Medikament zu entwickeln, dass zu Bewegung und Sport animiert, nicht erleichtern.

So resümierten Tomasits und Haber (2007, S.90):

„Training ist die umfassendste, wirksamste, sicherste und nebenswirkungsärmste
therapeutische Maßnahme zur Prävention und Behandlung degenerativer Erkrankungen
des Kreislaufs und Stoffwechsels“

5.3 Abdominale Adipositas

Viszeraalfett stellt in autonomer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und für Diabetes Melitus Typ 2 dar (Yusuf u. a., 2005). Unter viszeralem Fett wird die Einlagerung von Fett in der Bauchhöhle verstanden. Die gängigste Methode zur Bestimmung abdominaler Fetteinlagerung ist die Messung des Taillenumfangs. Dieser wird an der schmalsten Stelle zwischen der letzten Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes gemessen. Diese Methode bringt den Nachteil mit sich, nicht zwischen subkutanen Fettgewebe und viszeral eingelagerten Fett zu unterscheiden. Zur präzisen quantitativen Beurteilung ausschließlich viszeralen Fettgewebes werden daher Methoden wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) herangezogen. Dabei wird in Höhe der Lendenwirbel vier bis fünf ein Querschnitt für die Analyse erstellt (Sjöström, Kvist, Cederblad & Tylén, 1986).

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die viszerale Fettmasse beträgt etwa 50 % – das zeigen Zwillings- und Familienuntersuchungen (Bouchard u. a., 1990; Pérusse u. a., 1996; Rice u. a., 1997). Darüber hinaus wurden Gene identifiziert, welche sowohl in Mäusen als auch in Menschen als Prädiktor für die viszerale Fettmasse wirken (Gesta u. a., 2006).

Weitere Untersuchungen zeigen, dass die viszerale Fettmasse und auch die Fettverteilung vom Alter, dem Geschlecht und der Gesamtkörperfettmasse bestimmt werden (Blüher & Paschke, 2003; Wajchenberg, 2000). Dagegen ist eine positive Energiebilanz zwar förderlich für die Akkumulation von viszeralem Fett, kann laut Pérusse (1996) aber nicht als wesentliche Determinante angesehen werden.

In einer groß angelegten Studie untersuchten Bigaard u. a. (2003) die Verbindung zwischen Bauchumfang, BMI, dem Rauchverhalten und der Sterblichkeit bei Männern und Frauen im Alter zwischen 50 und 64 Jahren. Die Forscher konnten zeigen, dass ein um nur zehn Prozent erhöhter Bauchumfang eine durchschnittlich erhöhte Mortalität von 48 Prozent mit sich brachte. Nichtrauchen dämpft den Zusammenhang. Die starke Rolle des Bauchumfangs als Prädiktor für die Sterblichkeit in der Bevölkerung konnte aber unabhängig davon gezeigt werden.

Viszeraalfett ist von subkutanem Fett zu unterscheiden, das zwar auch im Bauchbereich akkumuliert wird, jedoch subkutan, also direkt unter der Haut liegt. Die Fettverteilung wird von den Sexualhormonen Östrogen und Testosteron mitbeeinflusst. Die unterliegenden Mechanismen hierfür konnten noch nicht geklärt werden da die Effekte der

Sexualhormone auf die Fettzellen komplex sind. Blüher u. a. (2010) weisen auf die Wichtigkeit hin, wo Sexualhormonrezeptoren eingelagert werden. Dies ist entscheidend dafür wo Fett eingelagert wird. Androgenrezeptoren sind bei beiden Geschlechtern vorwiegend im viszeralen Fett beheimatet, wohingegen Östrogenrezeptoren bei Männern eher im subkutanen Fettgewebe zu finden sind

Auch der Zusammenhang zwischen viszeraler Fetteinlagerung und körperlicher Inaktivität wird untersucht. Pedersen u. a. (2010) forscht nach den Gründen, wieso Fett an den falschen Stellen, also viszeral eingespeichert wird. Ein Erklärungsansatz ist, dass entzündetes subkutanes Fett, die Fettakkumulation stört und so zu Einlagerungen an ungewöhnlichen Orten führt. Unter der Annahme, dass körperliche Aktivität entzündungshemmend wirkt, bewirkt Bewegungsmangel das Gegenteil: es führt zur Entzündung des subkutaner Fettgewebes, was wiederum der Grund für eine gestörte Fetteinlagerung ist. Entzündungen im subkutanen Fettgewebe führen dazu, dass Fett in der Bauchhöhle gespeichert wird. Diese Einlagerungen bringen laut Pedersen eine chronische Entzündung mit sich

Das Fettgewebe besteht neben den für die Fetteinlagerung notwendigen Fettzellen aus Nervenzellen, Blutgefäßen und Makrophagen sowie Lymphozyten, die für die Immunantwort verantwortlich sind. Übergewicht bewirkt neben einer Vergrößerung der Fettzellen auch eine Zunahme von Makrophagen. Sie können bis zu 40 Prozent aller Zellen im Fettgewebe ausmachen. Makrophagen wandern in Folge einer Entzündungsreaktion in das entzündete Gewebe ein. Diese sogenannte Makrophagen Infiltration verschlechtert die Insulinsensitivität der Fettzellen. Makrophagen produzieren weiters einen Großteil der bei Adipositas verstärkt im Fettgewebe gefundenen inflammatorischen Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 und IL-6.

Es konnte gezeigt werden, dass Übergewicht mit einer vermehrten Ausschüttung von Adhäsionsrezeptoren einhergeht, welche die Aufnahme entzündlicher Zellen in das Fettgewebe regulieren. Entgegengesetzt binden freie Fettsäuren, die Produkte von Fettzellen, an Makrophagenrezeptoren und bewirken so deren Aktivierung. Das Ergebnis ist eine wechselseitige Produktion von Zytokinen durch Makrophagen und Fettzellen, die in einer fortlaufenden pro-inflammatorischen Spirale mündet (Heida, Schäfer, 2009).

Das viszerale Fett weist gegenüber dem subkutanen Fett eine geringere Insulinsensitivität auf, welche mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist. Dieser Unterschied konnte durch eine Studie nachgewiesen werden, bei der einer Probandengruppe viszerales Fett

operativ entfernt wurde, der anderen Gruppe subkutanen Fett abgesaugt wurde. Die viszeral Operierten wiesen nach der Operation ein verbessertes metabolisches Risikoprofil auf, während dieser Effekt in der anderen Gruppe nicht beobachtet werden konnte (Arner u. a., 1990; Montague & O’Rahilly, 2000; Zierath u. a., 1998). Eine Verbesserung des metabolischen Profils kann durch eine Reduktion des viszeralen Fettes, welche durch eine kalorienreduzierte Diät erreicht wird, nicht aber durch die operative Entfernung von subkutanem Fett erreicht werden.

Das Fettgewebe wurde lange einzig als passiver Energiespeicher betrachtet. Die Studie von Hatamisligil u. a. (1993) führte zu einem Paradigmenwechsel. Sie wiesen nach, dass im Fettgewebe von Mäusen hormonähnliche Botenstoffe produziert werden, die lokale und systemische Steuerungsmechanismen innehaben. Heute ist es eine unbestrittene Tatsache, dass Fettgewebe Adipokine produziert. Darunter werden bioaktiven Peptide mit parakrinen und endokrinen Aufgaben verstanden (Klötting, Stumvoll & Blüher, 2007). Sie dienen der Regulierung von immunologischen Prozessen. Adipokine die aus den Fettzellen ausgeschüttet werden sind Leptin, Interleukin-6 (IL-6), IL8, IL10, Angiotensinogen und Retinol Bindungsprotein 4, um nur einige zu nennen (Klötting u. a., 2007).

5.4 Chronische niedriggradige Entzündungen

Entzündungen sind laut einer traditionellen Definition (Dornblüth & Pschyrembel, 2007)

„Reizreaktionen des Organismus mit dem Ziel, das auslösende Agens und seine Folgen zu beseitigen.“

Diese kurzfristige Immunantwort ist ein entscheidender Faktor für die Reparatur des Gewebes. Die Effekte langfristig anhaltender, also chronischer Entzündungen, sind hingegen gesundheitsschädigend. Anhaltende, niedriggradige Entzündungen ist ein Merkmal von chronischen Erkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes Type 2 sowie Alzheimer (Pedersen u. a., 2010). Chronische Entzündungen sind gekennzeichnet durch ein erhöhtes Vorkommen inflammatorischer Marker wie dem C-reaktiven Protein (CRP) welches von der Leber produziert wird. Eine hoch sensitive Form des CRP (hochsensitives-CRP) wird als eigenständiger Riskiofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse gemessen (Heida, Schäfer, 2009).

In klinische Studien konnte gezeigt werden, dass Entzündungsmarker bei Diabetes

Patienten besonders dann erhöht waren, wenn gleichzeitig einige oder alle Komponenten des metabolische Syndrom diagnostiziert wurden (Pickup, Mattock, Chusney & Burt, 1997).

Ein proinflammatorischer Zustand verändert die Funktionsweise der Fettzellen (Adipozyten) und führt Veränderungen im Fettgewebe bei Adipositas herbei. So wird auch die Zytokin-Produktion der Adipozyten durch einen chronischen Entzündungszustand modifiziert. Dies zeigt beispielsweise die ARIC Studie, in welcher der Body Mass Index und das Taille-Hüft Verhältnis hoch signifikante Verbindungen mit der Anzahl der Leukozyten und anderen Akute Phase Proteinen zeigten (Schmidt u. a., 1999).

Hauner (2010) ging der Frage nach, ob Adipositas per se eine inflammatorische Reaktion induziert oder ob dies erst durch eine Hyperlipidämie oder Hpyerglykämie ausgelöst wird.

Im Fettgewebe adipöser Personen lässt sich laut Hauner eine Lymphozyten- sowie Monozyten- und Makrophageneinwanderung nachweisen, welche den lokal stattfindenden Entzündungsprozess verstärken. Als Folge daraus lassen sich im Blutkreislauf erhöhte Niveaus von Adipokinen wie IL-6, IL-8 und Leptin sowie gesenkte Konzentrationen des antiinflammatorisch wirkenden Adiponektion finden.

Dieser Prozess bildet die Basis für Stoffwechselstörungen wie der Insulinresistenz und anderen Störungen. Die mit kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen Tiermodelle zeigen (Wellen & Hotamisligil, 2005), dass bei keiner vorliegenden Fettleibigkeit, durch Infusion von inflammatorischen Zytokinen oder Lipiden eine Insulinresistenz verursacht werden kann. Die Entfernung von Entzündungsmediatoren hingegen verbessert die Insulinsensitivität. Eine Reihe anderer Untersuchungen zeigen, dass Menschen mit chronischen Entzündungskrankheiten ein erhöhtes Diabetes Mellitus Risiko aufweisen. Laut den Autoren liegt der Schluss nahe, dass niedriggradige Entzündungen eher ein primärer Grund der Adipositas assoziierten Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlipidemie ist, als eine Konsequenz daraus.

Anstatt temporär auftretende Eindringlinge abzuwehren, greifen chronisch verlaufende Entzündungen auch körpereigenes gesundes Gewebe an. Die Wirkung niedriggradiger Entzündungen wurde erstmals von Libby u. a. (2002) entdeckt. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen chronischen Immunantworten des Organismus und artherosklerotischen Vorgängen die sich über alle Stadien der Gefäßverkalkung fortführten. Dabei ist die Erscheinung der Atherosklerose bereits eine Folgewirkung fundamentaler Entwicklungen. Wie im vorigen Kapitel erwähnt, bildet viszeral eingespeichertes Fett die Basis für solche Entzündungen. Werden die inneren Organe wie

Leber oder Darm von Fett umhüllt, sendet das Immunsystem Fresszellen, die in Kombination mit anderen Botenstoffen, eine Vielzahl von Abwehrzellen mobilisieren. Diese Abwehrzellen, deren ursprüngliche Funktion es ist den Organismus zu schützen, sorgen nun für die Produktion des stärksten Entzündungsmarkers CRP. Von der Leber aus gelangen die Entzündungszellen in die Blutbahn, wo die Innenwände der Gefäße angegriffen werden. Dies führt zu Fehlfunktionen des Endothels und ermöglicht die Ablagerung von oxidiertem LDL-Cholesterin in den Gefäßwänden. Dies führt nicht nur zu einer Vielzahl von Folgestörungen des Endothels sondern bewirkt auch einen beschleunigten Alterungsprozess, und die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Bluthochdruck, Diabetes, und Herzinfarkt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind sie an der Entstehung von Krebsarten sowie an der Entstehung von Alzheimer beteiligt (Wellen & Hotamisligil, 2005). Obwohl bei der Entstehung von Übergewicht und Diabetes die gleichen Mediatoren involviert sind, konnten nur wenige klassische Merkmale der Entzündung beobachtet werden. Daher ist es sinnvoll eine neue Unterklassifizierung von Entzündungen vorzunehmen, die lang andauernde Entzündungen beinhaltet. Hotamisligil (2006) schlägt hierfür den Terminus *Metainflammation* vor, der soviel bedeutet wie *metabolic triggered inflammation*. Dieser Zustand wird vor allem durch einen Überschuss an Nährstoffen und Stoffwechselprodukten ausgelöst. Dabei sind ähnliche Moleküle und Signalwege wie in der klassischen Entzündung beteiligt. Der Ausdruck *Metainflammation* steht im Zusammenhang mit Übergewicht, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes. Er wird charakterisiert durch eine krankhafte Zytokin Produktion, erhöhte Produktion von Molekülen die bei der Akut-Phase Reaktion beteiligt sind und andere Mediatoren die über ein Netzwerk inflammatorischer Signaltransduktionswege miteinander verbunden sind.

Der individuelle Beitrag den jedes Adipokin für die Entstehung einer niedriggradigen Entzündung leistet, ist selbst in experimentellen Studien schwer messbar. Da Zytokine in netzwerkartigen Verbänden agieren, hängt der Effekt eines Moleküls von der hierarchischen Position im Netzwerk ab. Bedeutsame Adipokine wie TNF-alpha haben aber sichtbar größere Effekte (Hotamisligil, 2006).

5.5 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom besteht aus einem Cluster unterschiedlicher Stoffwechselerkrankungen. Dies sind Diabetes und ein erhöhter Nüchternblutzucker, abdominale Adipositas sowie hohe Cholesterin und Blutdruckwerte. Wegen der Beeinträchtigung der Lebensqualität und dem hohen Risiko an Folgeerkrankungen sowie der hohen Prävalenz in der Bevölkerung, kommt dem metabolischen Syndrom eine

wichtige Rolle in der Medizin zu (Eckel, Grundy & Zimmet, 2005).

In der Literatur lassen sich verschiedene Synonyme wie das Syndrom X, Insulinresistenz Syndrom und das tödliches Quartet findet (Deedwania, 2000; Eschwège & Balkau, 2003; Kübler, Opherk & Tillmanns, 1986). Das metabolische Syndrom geht einher mit Krankheiten wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und anderen unabhängigen atherogenen und kardiovaskulären Erkrankungen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass bei einer Diagnose ein erhöhtes Risiko für artherosklerotische Ereignisse besteht (Samitz, 2002, S 133).

Das metabolische Syndrom kennzeichnet ein Cluster der gefährlichsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit an einem Infarkt oder einem Schlaganfall zu sterben um das zweifache, die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden um das dreifache, verglichen mit Menschen ohne das Syndrom (IDF, 2006). Das Risiko an Diabetes zu erkranken ist um das fünffache erhöht (Stern, Williams, González-Villalpando, Hunt & Haffner, 2004). Die Internationale Diabetes Federation (IDF) sieht das metabolische Syndrom als treibende Kraft hinter einer neuen Epidemie kardiovaskulärer Erkrankungen (IDF, 2006). Das metabolische Syndrom setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Je mehr davon evident werden, desto höher ist die kardiovaskuläre Sterblichkeitsrate (Hu u. a., 2004).

Die Ursachen des Syndroms konnten noch nicht gänzlich geklärt werden. Sowohl Insulinresistenz als auch abdominale Adipositas, wobei in der klinischen Diagnose nicht zwischen subkutanem oder viszeralem Fett unterschieden wird, repräsentieren signifikante Risikofaktoren. Weitere bedeutsame Determinanten sind der Bewegungsmangel, der Alterungsprozess und wie im vorigen Kapitel dargestellt, ein Zustand niedriggradiger Entzündung sowie Risikogene.

Aus Zwillings- und Familienuntersuchungen geht hervor, dass genetische Determinanten für das metabolische Syndrom bestehen. Dazu zählen unter anderem IL-6, PPARG und AGT um nur eine Auswahl zu nennen. Jedoch brachten Verlinkungs- und Assoziationsstudien noch keine nennbare Erfolge in der Suche nach genetischen Markern die für die klinische Anwendung von Bedeutung sind (Willard & Ginsburg, 2008, S.1194).

Dem langjährigen Wildwuchs an verschiedenen Definitionen für das metabolische Syndrom bereitete die WHO 1998 vorerst ein Ende und präsentierte eine einheitliche Definition für die Diagnose. Zusätzliche Definitionen kamen von der EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) und der NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel) (Sartorio u. a., 2007). Alle Definitionen anerkannten die Kernkomponenten Insulinresistenz, Übergewicht, Dyslipidämie und Bluthochdruck. Diese Richtlinien waren mit Problemen behaftet. Entweder waren sie schwer einsetzbar oder erzielten fragwürdige Resultate in der klinischen Praxis. Dieser Überfluss an Definitionen stiftete Verwirrung und mündete in Studien, die den Wert der unterschiedlichen Definitionen verglichen. Es bestand Einigkeit über die Notwendigkeit einer einheitlichen und praktisch anwendbaren Definition.

Diesen Anforderungen wurde mit der IDF Definition Rechnung getragen.

Tabelle 1: Erforderliche Faktoren, damit laut IDF Definition das metabolische Syndrom diagnostiziert werden kann modifiziert nach Alberti u. a. (2006)

Notwendige Kriterien für das Vorhandensein des metabolischen Syndroms:	
Abdominales Übergewicht (definiert als Hüftumfang*, welche ethnische Varianzen einbeziehen Plus zwei der untenstehenden Kriterien	
Erhöhte Triglyceridwerte	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) Oder eine spezifische Behandlung dieser Anomalie
Vermindert HDL Cholesterin	< 40 mg/dL (1,03 mmol/L) bei Männern < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) bei Frauen Oder eine spezifische Behandlung dieser Anomalie
Erhöhter Blutdruck	Systolischer Blutdruck ≥ 130 oder diastolischer Blutdruck ≥85 mm Hg Oder eine Behandlung eines diagnostizierten Bluthochdrucks
Erhöhte Nüchternblutwerte	(FPG) ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L), oder ein diagnostizierter Typ 2 Diabetes

	Falls >5,8 mmol/L oder 100mg/dL, oraler Glukosetoleranztest empfohlen, aber nicht notwendig um die Präsenz des metabolischen Syndroms zu definieren
--	---

* Wenn BMI >30kg/m², wird eine abdominale Adipositas angenommen, und der Hüftumfang muss nicht eruiert werden.

6 Diseasome

6.1 Definition

Der Terminus Diseasome ist ein Kunstwort das sich aus den Wörtern Disease und Chromosome zusammensetzt. Dieser Begriff stammt aus der Netzwerkbiologie und wurde erstmals von einem Forscherteam rundum Marc Vidal an der Harvard Universität verwendet (Goh u. a., 2007). Es wird versucht eine Verbindung zwischen krankheitserregenden Genen und dessen phänotypischer Ausprägung, hier in Form einer Störung, darzustellen.

Vidals Arbeiten beschäftigen sich mit der Kartierung genetischer Krankheitszusammenhänge die über eine Liste von Krankheitsgenen hinausgeht. Krankheiten sind auf dieser interaktiven Karte dann miteinander verbunden, wenn zumindest ein gemeinsames Gen für beide Krankheiten gefunden wurde. Gen-Krankheits Interaktionen wurden durch Linien dargestellt, die einer Krankheit mehrere Gene oder umgekehrt, ein Gen zu mehreren Krankheiten, zuordnet.

Dadurch kann gezeigt werden, dass bestimmte Krankheiten die scheinbar keine Verbindung zu einander aufweisen, nicht unabhängig voneinander auftreten. Als Beispiel hierfür kann die Verknüpfung zwischen Übergewicht und Demenz angeführt werden. Das Diseasome zeigt, dass beide Krankheiten mehrere gemeinsame Gene aufweisen.

Laut Barabassi verbirgt sich hinter jeder zellulären Aktivität ein erkennbares Netzwerk aus Genen, Transkriptionsfaktoren, RNSs, Enzymen und anderen Metaboliten. Der Nutzen einer solchen Herangehensweise wird von Loscalzo beschrieben. Systembasierte Netzwerkanalysen können nach Loscalzo Determinanten oder Kombinationen identifizieren, die starken Einfluss auf Krankheit oder den exprimierten Phänotypen haben (Loscalzo, Kohane & Barabasi, 2007).

Das Diseasome besteht aus 1284 Gene-Krankheits Verbindungen. Sie zeigen 867 Fälle

von Gen-Krankheit Interaktionen. In 516 Fällen wurde eine Krankheit von mehreren Genen beeinflusst, sodass mehrere Krankheiten einige Gene von anderen Krankheiten teilen. Laut Mishra (2010, S 139). sind komplexe Erkrankungen wie Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie neurodegenerative Erkrankungen heterogen und werden von mehreren Genen kontrolliert die in manchen Fällen ident sind.

Die aktuelle Version des Diseasome ist im Internet unter dem Zugriff www.diseasome.eu einzusehen und beinhaltet aktuell 22 Kategorien von verschiedenen Erkrankungen. (Stand November 2010)

6.2 Diseasome körperlicher Inaktivität

Angelehnt an dieses Konzept suggeriert Pedersen (2009) die Existenz eines Lifestyle Netzwerks oder eines Netzwerkes körperlicher Inaktivität, das erklärt, weshalb einige Krankheiten in denselben Clustern auftreten, obwohl sie unterschiedliche phänotypische Erscheinungsformen aufweisen und differenzierter Behandlung bedürfen.

Dabei stellt sie die Hypothese auf, dass körperliche Inaktivität der Motor hinter einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Dickdarmkrebs, postmenopausalen Brustkrebs, Alzheimer und Depression ist. Alle Krankheiten, die langsam entstehen und lange andauernd und daher hohe Kosten für die Gesundheitsapparate in industrialisierten Staaten darstellen. Dabei fungiert körperliche Inaktivität als Auslöser eines Regelkreises, der mehrere Stufen umfasst. Ausgangspunkt ist der Mangel an Bewegung der die Einlagerung von viszeralem Fett und die damit einhergehende Entwicklung der abdominalen Adipositas vorantreibt. Körperliche Inaktivität und abdominale Adipositas stehen in einer Beziehung mit einer anhaltenden systemisch niedrig-gradigen Entzündung (Festa u. a.,2002).

Ein weiterer wesentlicher Faktor, der Übergewicht begünstigt ist eine hyperkalorische Ernährung. Beide Komponenten sind Merkmale einer sitzenden Lebensführung der in industrialisierten Nationen oft zu beobachten ist.

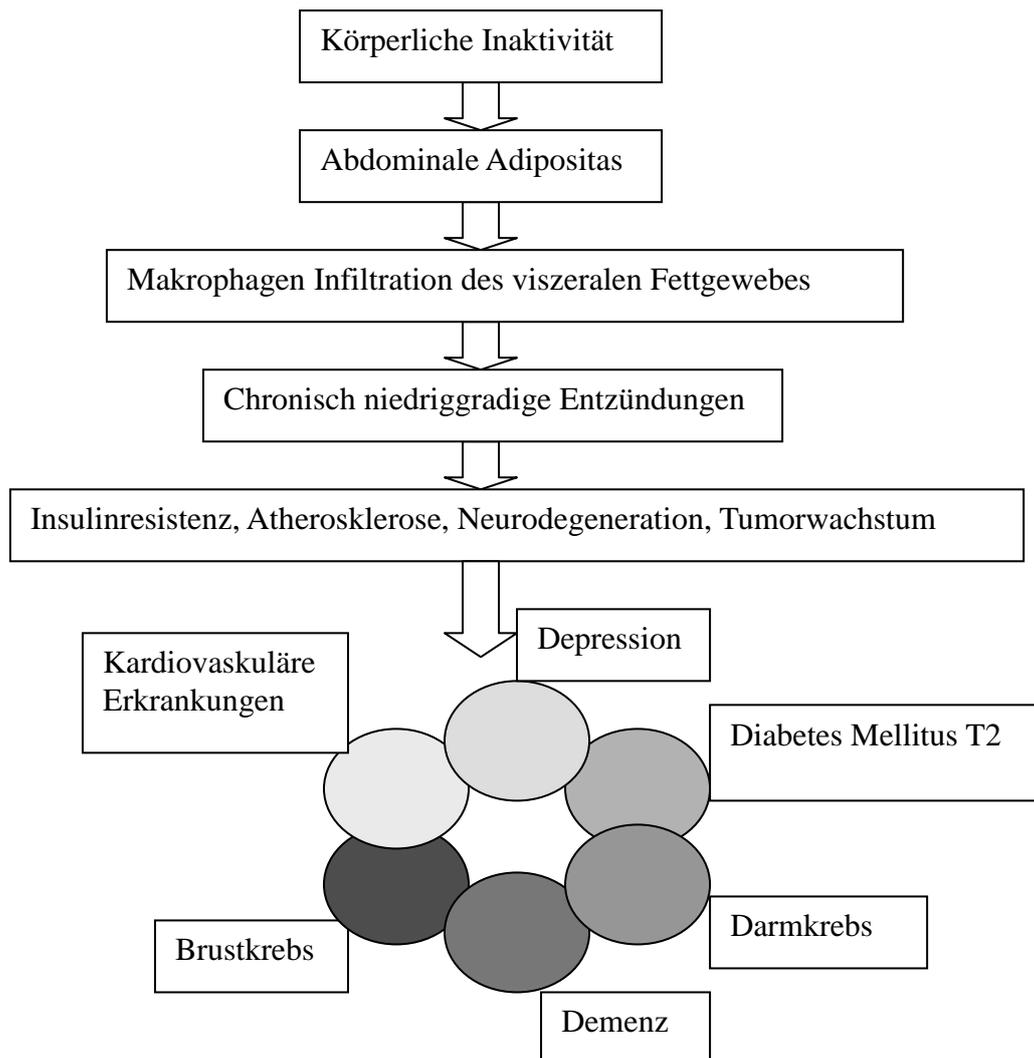


Abbildung 2: Die Folgen körperlicher Inaktivität (modifiziert nach Pedersen, 2009)

Abbildung 2 zeigt die Hypothese nach der körperliche Inaktivität eine Folgewirkung auslöst die zur Akkumulation von viszeralem Fettgewebe führt. Dies setzt in Folge ein Netzwerk von Entzündungsvorgängen in Gang, welches die Entstehung der Insulinresistenz, Atherosklerose, neurodegenerativen Prozessen und dem Tumorwachstum unterstützt und so zum Diseasome körperlicher Inaktivität nach Pedersen führt (Pedersen, 2009).

Fettgewebe wirkt stoffwechselaktiv. Besonders die viszerale Fetteinlagerung gilt als gesundheitsgefährdend, da hier im Vergleich zu subkutanen Fettgewebe in überproportional höherem Maße schädliche Zytokine produziert werden.

Zytokine werden entsprechend ihrer Wirkung und Aufgabe innerhalb der Entzündungsreaktion unterteilt. Es wird zwischen proinflammatorischen, antiinflammatorischen und Zytokinen mit gemischten Effekten unterschieden.

Die schädigende Wirkung körperlicher Inaktivität wird großteils durch proinflammatorische Zytokine meditiert. Unter normalen Bedingungen bewirken sie einen raschen Heilungsprozess von Wunden. Werden sie von viszeralem Fettgewebe produziert, führen sie zur Aufrechterhaltung des Entzündungsmechanismus und so zu einem niedriggradigen Entzündungszustand bei. Dieser lässt den Organismus einerseits schneller altern und trägt andererseits zur Entstehung chronischer Erkrankungen führt bei (Bruunsgaard, 2005).

7 Zytokine

Für das Gelingen des Organismus sind zahlreiche Komponenten ausschlaggebend. Einen wichtigen Faktor stellt die Zell-Zell-Kommunikation dar, die für die Funktionserhaltung von Organen und Geweben entscheidend ist. In besonderem Maße ist das Immunsystem von der Zusammenarbeit verschiedener Komponenten abhängig, da es ein über den ganzen Körper verteiltes Organsystem darstellt. Das Zusammenspiel erfolgt dabei entweder direkt oder indirekt, über chemisch ausgeschüttete Botenstoffe. Diese hormonähnlichen Botenstoffe werden Zytokine genannt. Sie stellen eine Gruppe von Peptiden dar die für die Porliferation und Differenzierung von Zielzellen verantwortlich sind (Schooltink & St. Rose-John, 2003). Einige Zytokine agieren als Wachstumsfaktoren, andere spielen als Mediatoren eine wichige Rolle bei der Immunantwort. Sie werden eingeteilt in fünf Gruppen:

Tabelle 2: Zytokingruppen und ihre Funktion (nach Schooltink & St. Rose-John, 2003)

Gruppe	Funktion
Interferone	Geben Zellen den Auftrag Proteine zu bilden die sie gegen virale Infektionen schützen.
Interleukine	Dienen der Abwehr von Tumorzellen und Krankheitserreger. Sie sind in Subgruppen unterteilt die zur Immunabwehr untereinander kommunizieren.
Koloniestimulierende Faktoren	Wachstumssfaktoren der roten und weißen Blutkörperchen wie beispielsweise bei EPO.
Tumornekrosefaktoren	Multifunktionaler Signalstoff; hauptsächlich von Makrophagen ausgeschüttet soll die Aktivität verschiedener Immunzellen regeln. Kann den Zelltod, die

	Zellproliferation Zelldifferenzierung und Ausschüttung anderer Zytokine auslösen.
Chemokine	Lösen eine Wanderbewegung der Immunzellen aus. (Chemotaxis)

Dabei kommen Zytokine nicht per se im Organismus vor, sondern werden nach entsprechender Stimulation gebildet. Sie agieren als Kommunikator zwischen Zellen des Immunsystems und den restlichen Organsystemen des Körpers. Zytokine stellen die normale Entwicklung des Immunsystems sicher. In ihrer Funktion als Botenstoffe wirken sie in der gleichen Zelle (autokrin), in angrenzenden Zellen (parakrin) oder in entfernten Zellen (endokrin). Sie kontrollieren die Bildung der Zellen des Immunsystems, sowie der Aktivierung dieser. Sie unterstützen die Abwehr von bösartigen Entartungen und vermitteln die Immun- und Entzündungsreaktionen (Weineck, 2004, S 188).

Die einzelnen Zytokinsysteme stehen in engem Kontakt miteinander und sind voneinander abhängig. Untersuchungen innerhalb der therapeutischen Medizin zeigen, dass systemische Interventionen innerhalb des Zytokinnetzwerkes weitreichende und damit einhergehende schwer abschätzbare Folgen mit sich bringen. Die therapeutische Forschung forscht daher nach Applikationen die einzig gewünscht Effekte hervorrufen und Nebenwirkungen minimieren (Schooltink & St. Rose-John, 2003).

Die akute Entzündungsreaktion ist von der chronischen Entzündung abzugrenzen. Von einer chronischen Entzündung wird gesprochen, wenn die Immunreaktion in ihrer Ausprägung oder ihrer Stärke nicht angepasst ist, sondern unangepasst darüber hinausgeht. Bei langsam entstehenden und lange andauernden Entzündungen trifft dies zu. Grund dafür ist die fehlgeleitete Autoimmunreaktion gegen körpereigenes Gewebe, die infolge einer Infektionsabwehr ausgelöst wird und nach beseitigen des Erregers weiterhin fortgeführt wird.

Die lokale Entzündungsreaktion wird begleitet von einer systematischen Reaktion, der sogenannten Akut-Phase Reaktion. Darin inbegriffen ist die Produktion von in der Leber sezernierten Proteinen. Als Antwort auf eine Infektion oder eine Verletzung steigt die Zytokin Produktion um das drei bis vierfache des Ausgangswertes an und normalisiert sich nach der Genesung (Schooltink & St. Rose-John, 2003).

Die Bezeichnung chronisch niedriggradige systemische Entzündung wurde als Begriff eingeführt um einen Zustand zu beschreiben in welchem eine Verdoppelung oder eine Verdreifachung des normalen Zytokinwertes von TNF-alpha, IL-1, IL-6 und CRP gemessen wird (Pedersen, 2006).

Zytokine wie diese sind nicht nur Signale im Verlauf der Entzündungsreaktion, sie übernehmen wichtige Funktionen innerhalb des Stoffwechsels, der Hirnfunktion und im Gerinnungssystem. Zytokin-Plasmawerte werden signifikant von Systemen, die außerhalb des Immunsystems angesiedelt sind, beeinflusst. Es sind dies das endothelale System, die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe.

7.1 Adizytokine

Die Funktion des Fettgewebes für den Organismus wurde lange Zeit unterschätzt. Fettzellen (Adipozyten) sezernieren bioaktive Peptide, sogenannte Adipokine. Das bedeutet Adipokine sind Zytokine die von Fettzellen produziert werden. Nach ihrer Sekretion gelangen sie in den Blutkreislauf wo sie an der Regulation des gesamten Energiehaushaltes des Organismus teilnehmen. Adipokine korrelieren mit Fettmasse, Insulinsensitivität, und kardiovaskulären Risikofaktoren. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Adipokine wie TNF-alpha, IL-6 oder Adiponectin in Mechanismen die zu gestörter Glukose Regulation oder Atherosklerose führen, beteiligt sind. Weitere prominente Adipo-Zytokine sind Interleukin 1alpha (IL 1alpha), IL 2, Leptin oder Resistin (Nemet u. a., 2003).

Pro-Inflammatorische Zytokine

In diesem Zusammenhang interessieren vor allem Zytokine die chronische Entzündungen auslösen und aufrechterhalten. Es konnte gezeigt werden, dass ein ständiger, proinflammatorischer Zustand den Organismus vor Infektionen schützt. Dennoch wird dies mit einem hohen Preis bezahlt. Die Nebenwirkungen sind gesteigerte Risiken an Atherosklerose, Diabetes, und Alzheimer zu erkranken (Bruunsgaard, 2005).

Dabei spielt das Fettgewebe als Produzent proinflammatorischer Zytokine eine bedeutende Rolle. Wie nachgewiesen wurde, steht vermehrtes subkutanes adipöses Gewebe in Verbindung mit der gesteigerten Adipozytokin-Produktion wie beispielsweise TNF-alpha und IL-6 und geht gleichzeitig einher mit der verringerten Expression von Adiponectin im adipösen Gewebe. Dieser Status der eine niedriggradige Entzündung repräsentiert steht in Verbindung mit der Insulinresistenz, der endothelalen Fehlfunktion,

dem frühen Stadium der Atherosklerose vor allem bei übergewichtigen Erwachsenen und Typ 2 Diabetes Patienten (Aldhahi & Hamdy, 2003). Meditiert werden Verbindungen zwischen diesen verschiedenen Krankheiten über proinflammatorische Zytokine (You, Yang, Lyles, Gong & Nicklas, 2005).

7.1.2 TNF-alpha

TNF-alpha ist ein Molekül das unter normalen Umständen in sehr kleinen Konzentrationen im Blut zu finden ist. Die Mitglieder der Tumor Nekrose Faktor (TNF) Familie sind in die Aufrechterhaltung der Homöostase des Immunsystems involviert. Die biologischen Funktionen dieses Systems beinhalten positive und schützende Wirkungen bei Entzündungen und der Immunabwehr. Gleichzeitig sind einige Mitglieder dieser TNF-Superfamilie für die schädigende Wirkung bei Sepsis, Kachexie und Autoimmunerkrankungen verantwortlich. Kurz nach der Verfügbarkeit von gereinigtem TNF wurde klar, dass TNF systemische endotoxische Wirkungen besitzt, die zu Fieber, Hypotonie und Schock führen. Untersuchungen ergaben, dass TNF einen der prominentesten Entzündungsmediatoren darstellt. Zentrale Aufgaben hierbei sind die Aktivierung der Entzündungsreaktionen des angeborenen Immunsystems, welches die Zytokinproduktion, sowie die Produktion von Adhisionsmolekülen anregt. Die starke biologische Aktivität erklärt auch die Gefahr von Gewebsschädigung wenn die TNF-Wirkung nicht sorgfältig gesteuert wird (Hehlgans & Pfeffer, 2005).

Die wichtigsten Produzenten von TNF-alpha sind Monozyten und Makrozyten. Er wirkt als wichtiger Entzündungsmediator in der Immunabwehr des angeborenen Immunsystems. In diesem komplexen Netzwerk wirkt TNF-alpha zusammen mit IL 1alpha, IL 1beta, sowie mit Interferon Gamma. Außerdem werden TNF-alpha weitere proinflammatorische und immunregulatorische Wirkungen zugeschrieben (Hehlgans & Pfeffer, 2005).

Bei Übergewichtigen, Patienten mit Typ 2 Diabetes und Rauchern konnten hohe TNF-alpha Werte beobachtet werden. Hohe Werte von TNF-alpha stehen in Verbindung mit Demenz und Atherosklerose. Andere Studien haben gezeigt, dass hohe TNF-alpha Werte das Auftreten eines Myokardinfarkts begünstigen. Steigende Evidenz deutet darauf hin, dass TNF-alpha im Mechanismus des metabolischen Syndroms involviert ist.

Diabetespatienten zeigen hohe TNF-alpha Boten-RNS Werte in der Skelettmuskulatur und im Blutplasma. Es ist sehr wahrscheinlich, dass adipöses Gewebe, welches als Produzent von TnF-alpha gilt, die Hauptquelle von zirkulierendem TNF-alpha bei Entzündungen darstellt.

Weiters lassen sich Nachweise für die Beteiligung von TNF-alpha innerhalb von Insulinsignalwegen finden. Ein Experiment mit Mäusen zeigt, dass TNF-alpha die Insulinstimulierte Glukose Aufnahme und Speicherung in kultivierten menschlichen Muskelzellen behindert.

In einem Experiment mit gesunden Probanden erhöhte eine TNF-alpha Infusion die Phosphorylation der p70 S6 Kinase und weiteren Signalwegen, sodass die Serin Phosphorylation für das Protein Insulin Rezeptor Substrat 1 (IRS-1) stieg und die Tyrosin Phosphorylation für IRS-1 sank. Dieser Effekt steht in Verbindung mit der Störung der Akt Substrat 160 Phosphorylation welche unter anderem für den Glukosestoffwechsel in der Zelle verantwortlich ist. Akt ist eng mit der Insulinrezeptor-Kaskade welche die GLUT4 Transkription reguliert, verbunden. GLUT4 öffnet Kanäle durch welche die Glukose in das Zellinnere gelangt. In diesem Experiment konnte nachgewiesen werden, welche Signalwege an der TNF-alpha-induzierten Insulinresistenz beteiligt sind (Brandt & Pedersen, 2010).

Übergewichtige Mäuse mit einem TNF-alpha Knockout-Gen sind vor der Entwicklung der Insulinresistenz geschützt (Hehlhans & Pfeffer, 2005).

TNF-alpha steht in direktem Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom. Patienten mit Diabetes weisen eine hohe TNF-alpha Protein Produktion in der Skelettmuskulatur und im Blutplasma auf. Dabei ist vor allem das adipöse Gewebe für die TNF-alpha Produktion im Plasma verantwortlich (Lancaster & Febbraio, 2009).

In vitro Studien zeigen, dass TNF-alpha direkt inhibierende Effekte auf Insulinsignalwege verursachen. Eine TNF-alpha Infusion die gesunden Probanden verabreicht wurde, führte zu einer Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur, ohne dabei einen Effekt auf die endogene Glukoseproduktion zu haben. TNF-alpha behindert die Glukoseaufnahme und den metabolischen Prozess, indem es Insulin Transduktionswege verändert. Die Daten aus dieser Studie suggerieren eine direkte Beziehung zwischen chronischer niedriggradigen Entzündung und der Insulinresistenz. Weitere Evidenz suggeriert, dass TNF-alpha Insulinresistenz und vaskuläre Erkrankungen miteinander verbindet (Yudkin, 2007).

7.1.3 Leptin

Ein komplexes System aus neuronalen Botenstoffen ist dafür verantwortlich, dass unser

Körpergewicht innerhalb eng gezogener Grenzen nur minimal schwankt. Eine Schlüsselrolle in diesem Regelkreis kommt dem im weißen Fettgewebe produzierten Hormon Leptin zu. Es fungiert als Botenstoff zwischen Fettreserven und verschiedenen Rezeptoren im Hypothalamus. Leptin ist für die Reduktion des Appetit, der Nahrungsaufnahme und auch des Energieverbrauchs verantwortlich. Dadurch ist Leptin entscheidend an der Homöostase des Körpergewichts beteiligt. Es weist eine Zytokinstruktur auf, dessen Konzentration mit der Menge des Fettgewebes korreliert. Hohe Leptinwerte vermindern den Appetit, und sorgen für eine erhöhte sympathische Aktivierung (Halle, Berg, Northoff & Keul, 1998). Bei Übergewichtigen ist dieser Effekt durch eine Leptinresistenz gestört. Diese bewirkt, dass der Organismus nicht mehr angepasst auf Leptin reagiert.

Wie Mausmodelle zeigen, kann eine solche durch fettreiche Ernährung ausgelöst werden und ist die Ursache weshalb übergewichtige Mäuse auf die Einnahme von Leptin nicht mit Gewichtsverlust reagieren. Bewegten sich die Mäuse, stieg auf die Leptinsensibilität (Zhang & Scarpace, 2006).

Die Annahme der Forscher, dass moderate körperliche Aktivität die Leptin-bedingten Stoffwechselprozesse bei auch bei übergewichtigen Menschen wieder in Gang setzt, wurde bestätigt. Es zeigte sich eine Verbesserung der Leptinresistenz (Scarpace, Matheny & Zhang, 2010).

Chronisch erhöhtes Leptin beeinträchtigt die Leptinrezeptor Expression im Hypothalamus und damit die Leptinsignalkette. Adipositas geht mit Leptinresistenz einher, da die Kapazität der Leptinsignalkette durch die verringerte Aktivität der Leptin Rezeptoren verbunden ist. Eine bestehende Leptinresistenz erhöht die Anfälligkeit gegenüber einer ernährungsbedingten Adipositas. Im Wesentlichen führt das vermehrte Leptin und die vermindere Sensitivität der Leptin-Rezeptoren zu weiteren Fetteinlagerungen, die zu weiteren metabolischen Störungen führen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Leptinkonzentration im Blut ein Bestandteil des metabolischen Syndroms sowie einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt (Zhang & Scarpace, 2006).

7.1.4 C-Reaktives Protein

Das C-reaktive Protein wird von der Leber gebildet und in den Blutkreislauf ausgeschüttet. CRP ist ein Akut-Phase-Protein. Dies bedeutet es gehört zu jenen Proteinen die aufgrund von Entzündungen oder entzündlichen Erkrankungen verstärkt sezerniert werden. Die Aktivierung wird dabei durch Interleukin-6 angeregt. CRP gilt als prominenter

Entzündungsparameter da sich der CRP-Wert aufgrund akuter Entzündungen um das bis zu 2000 fache steigern kann. Die Schwere der Entzündungsreaktion kann anhand der Höhe des gemessenen CRP-Wert bestimmt werden. CRP bindet als lebenswichtiger Abwehrstoff an verschiedene bakterielle Krankheitserreger und aktiviert das Immunsystem (Danesh, Collins, Appleby & Peto, 1998).

In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass erhöhte Serum CRP-Werte als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu sehen sind. Werte die um das doppelte bis dreifache erhöht sind, bringen ein gesteigertes Risiko für den myokardialen Infarkt, Schlaganfall und die koronare Herzerkrankung in gesunden Patienten mit sich (Danesh u. a., 1998).

Bei Gesunden gibt der CRP-Spiegel Aufschluss über den körperlichen Zustand. Ein hoher CRP-Wert ist unabhängig von Übergewicht mit körperlicher Inaktivität assoziiert (Fischer, Berntsen, Perstrup, Eskildsen & Pedersen, 2007). Diese Ergebnisse lassen auf die gefährlichen Auswirkungen eines erhöhten CRP Spiegels schließen. Für einen erhöhten Wert können neben körperlicher Aktivität auch das Rauchen oder wie bei postmenopausalen Frauen oft, eine Hormontherapie dafür verantwortlich sein. Darüber hinaus konnten Assoziationen mit zahlreichen entzündlichen Krankheiten wie Atemwegserkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Diabetes Mellitus Type 2 sowie dem Body Mass Index gezeigt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass moderates Ausdauertraining, Gewichtsverlust und intensive Lebensstilinterventionen den CRP-Wert senken (Rubin & Hackney, 2010).

Während intensiver körperlicher Ausdauerbelastungen steigt der CRP-Wert an und ist nach der Belastung verglichen mit dem Ausgangsniveau verringert (Oberbach u. a., 2006).

7.1.5 Resistin

Resistin (Resistance to Insulin) ist ein Signalmolekül, das vorwiegend in weißem Fettgewebe produziert wird. Es ist sowohl in genetisch bedingten sowie ernährungsbedingten Formen des Übergewichts erhöht. Die Gabe von synthetisch hergestelltem Anti-Resistin Antikörpern verbessert den Blutzuckerwert und die Insulinwirkung in ernährungsbedingt fettleibigen Mäusen (Steppan u. a., 2001).

Yaturu u. a. (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen Plasma Resistin und dem Vorkommen der koronaren arteriellen Erkrankung (KAE) oder Diabetes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dabei wurden 57 Patienten mit KAE und 58 Patienten mit Diabetes mit einer 45 köpfigen Kontrollgruppe verglichen. Obwohl das Ergebnis weder einen Zusammenhang zwischen KAE und Resistin und Diabetes und Resistin zeigt, konnte doch eine Assoziation von Resistin mit anderen inflammatorischen Markern wie TNF-

alpha und CRP nachgewiesen werden.

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass CRP die Resistin Expression in kultivierten peripheren Blutmonozyten erhöht. Dieser Befund lässt laut Autoren darauf schließen, dass sowohl CRP als auch Resistin in die Pathogenese der Atherosklerose verwickelt sind (Hu, Qian & Li, 2007).

7.1.6 Adiponektin

Dieses Hormon wird überwiegend in Adipozyten produziert und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels. Es ist zusammen mit Leptin und Insulin an der Kontrolle der Insulinsensitivität und des Fettstoffwechsels beteiligt. Adiponektin ist ein einzigartiges Adipozyt, da die Produktion im ruhenden gesunden Menschen am Höchsten ist.

Niedrige Adiponektin Werte sind assoziiert mit dem Schweregrad der Adipositas und hohe Werte sind assoziiert mit der Insulinsensitivität bei Gesunden sowie bei Patienten mit Diabetes. Volle Fettzellen produzieren wenig Adiponektin, wohingegen leere Fettzellen die Produktion anregen. Ein hoher Adiponektinspiegel gilt daher als protektiver Faktor gegen Diabetes, wo beachtet werden muss, dass die exakte Bestimmung von Adiponektin aufgrund multipler Formen unzuverlässig sein kann.

Bei Übergewichtigen könnte die Reduktion von Adiponektin die Ursache für die Entstehung einer Insulinresistenz und Diabetes sein. Als Folge von Gewichtsreduktion oder körperlicher Aktivität wird die Expression wieder erhöht. Fettreiche Ernährung und körperliche Inaktivität tragen zur Reduktion der Adiponektin Ausschüttung bei. Ursachen für die protektive Wirkung ist die hemmende Wirkung auf proinflammatorische Transkriptionsfaktoren sowie die Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen. So schützt Adiponektin vor der Anhaftung von Monozyten an Zellen des Endothels, welches als Basis für die Entstehung der Atherosklerose gesehen wird. Weiters unterdrückt Adiponektin die Transformation der Monozyten zu Makrozyten und wirkt so als antiinflammatorisches Molekül (Haida, Schäfer, 2009).

Eine Assoziationen des Adiponektin-Gens (ADIPOQ) mit Insulinresistenz und Adipositas konnten bis heute in zwei SNPs, nachgewiesen werden. Die Wirkung von Adiponektin wird durch die beiden Rezeptoren ADIPOR1 und ADIPOR2 vermittelt. ADIPOR1 wird im Muskel sowie im Herz gebildet, ADIPOR2 in der Leber. Die Insulinsensitivierende Wirkung des Adiponektin wird durch die Glukoseaufnahme und Fettsäureverbrennung in der

Muskulatur sowie durch die Hemmung der hepatischen Glukoneogenese meditiert (Heida, Schäfer, 2009).

7.1.7 Interleukin-10

Interleukin-10 ist ein Protein, das hauptsächlich von verschiedenen Zelltypen wie Monozyten, Makrozyten oder Lymphozyten produziert wird. Während körperlicher Aktivität steigt die IL-10 Ausschüttung als direkte Folge des IL-6 Anstiegs. Eine weitere Expression konnte dem viszeralen Fett zugewiesen werden (Juge-Aubry u. a., 2005). Es tritt als Anti Inflammatorisches Zytokin auf, welches in mehreren Situationen Entzündungen und Immunreaktionen abschwächt sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine hemmt. Besonders deutlich wird diese Wirkung innerhalb chronische entzündlicher Erkrankungen, in welchen TNF-alpha eine signifikante Wirkung besitzt. Der Grund ist die regulierende Wirkung des IL-10 in der Synthese und Sekretion von TNF-alpha. (Batista u. a., 2009).

Übergewichtige weisen niedrigere Serumwerte an IL-10 auf. Individuen mit niedrigen IL-10 Werten weisen ein erhöhtes Risiko an Diabetes Mellitus Type 2 und Schlaganfällen (van Exel u. a., 2002). Weiters wurde der Zusammenhang zwischen niedrigen IL-10 Werten und dem metabolischen Syndrom nachgewiesen (Esposito u. a., 2003).

Diese Ergebnisse sind konkordant mit den Resultaten aus einer von Hong u.a. (2009) durchgeführten Studie mit Mäusen. Diese zeigen, dass IL-10 die Insulinsensitivität erhöht und so die Skelettmuskulatur vor der durch Übergewicht hervorgerufenen Makrophagen Infiltration bewahrt.

Juge-Aubry u. a. (2005) zeigten, dass Interleukin-10 auch von weißem adipösen Gewebe produziert und ausgeschieden wird. Adipozyten sind für den Großteil der IL-10 Produktion verantwortlich. Weiters konnte in dieser Studie gezeigt werden, das Lipopolysaccharide die Sekretion von IL-10 um das 25 fache erhöhen.

7.2 Myokine

7.2.1 Das Myokin-Konzept

Das Myokin-Konzept ist eine Überlegung der dänischen Forscherin Bente Pedersen. Pedersen sieht die Skelettmuskulatur als endokrines Organ, welches in der Lage ist Myokine herzustellen.

Myokine werden definiert als Zytokine und andere Peptide, die von kontrahierenden Fasern der Skelettmuskeln produziert und ausgeschüttet werden und ihre Wirkung parakrin oder endokrin vermitteln (Pedersen, Akerström, Nielsen & Fischer, 2007). Interleukin-6 wurde als erstes Myokin identifiziert, die Liste wächst aber ständig an.

Myokine beeinflussen die Gefäße, die Leber, das Gehirn und schützen vor einer Reihe von chronischen Erkrankungen.

Die Beschreibung der Myokine IL-6, IL-8, IL-15 und BDNF war ein Ergebnis des von der Europäischen Kommission geförderten EXGENESIS Projekts.

Das Exgenesis Projekt wurde 2005 ins Leben gerufen um die Mechanismen aufzudecken, die verantwortlich für die Verbindung körperliche Inaktivität und verschiedenen Erkrankungen sind. Forscherteams aus unterschiedlichen Fachgebieten versuchten den Exercise Factor aus der Blackbox zu heben und anhand molekularer Vorgängen zu erklären. Unter anderem konnte das Enzym AMP-aktivierte Protein Kinase (AMPK) als wichtiger Vermittler der gesundheitsfördernden Wirkung körperlicher Aktivität beschrieben werden. Es konnte gezeigt werden, dass AMPK sowohl für die akute Anpassung während körperlicher Aktivität als auch für die langfristigen Adaptionen die infolge körperlicher Aktivität auftreten verantwortlich ist. AMPK tritt als Energiesensors in der Zelle auf. Adenosintriphosphat (ATP) ist ein Kraftstoff innerhalb der Zelle. Während körperlicher Aktivität wird ATP in Adenosindiphosphat (ADP) abgespaltet um die Zelle mit Energie zu versorgen. Dadurch steigt die ADP Konzentration und das ATP/ADP Verhältnis ändert sich. Das steigende ADP aktiviert ein Gen mit dem Namen AMP welches wiederum das Enzym AMPK anschaltet.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Glukose in der Zelle dazu verwendet wird ADP wieder in ATP zurückzuwandeln. Für eine detaillierte Abbildung der Struktur und einen Überblick wie AMPK an AMP und ADP bindet, siehe den Nature Artikel von „How cells sense energy“ von Hardie (2011).

Umgekehrt sollte geklärt werden wie das Zusammenspiel einer sitzenden Lebensführung und einer fettreichen Ernährung die Übergewichts- und Typ 2 Diabetes Problematik unterstützt. Auch dazu wurden bemerkenswerte Ergebnisse präsentiert. Beispielsweise wurde dargestellt, dass planmäßige körperliche Aktivität bei Personen mittleren Alters nicht nur das Risiko an Typ 2 Diabetes senkt, sondern auch die kognitiven Fähigkeiten verbessert. Zusätzlich konnten in einigen genetisch-epidemiologischen Studien neue Suszeptibilitätsgene für den Typ 2 Diabetes gefunden werden. Für weitere Ergebnisse und einen Überblick der Forschungsbereiche empfehle ich die Projekthomepage Exgenesis (www.dundee.ac.uk/lifesciences/exgenesis/).

Die Entdeckung der Myokine hat weitreichende Folgen, ist die Skelettmuskulatur doch das größte Organ des Körpers und hatte im Laufe der Evolution immer eine wichtige Rolle

in der Steuerung des Stoffwechsels und anderer Organe. Während jeder Art von körperlicher Betätigung werden mehrere tausend Gene orchesterartig angeschaltet, das bedeutet ein Gen aktiviert ein Folgen. Die Skelettmuskulatur wirkt in diesem Vorgang in Form einer körpereigenen Gesundheitsfabrik, die durch körperliche Aktivität jederzeit in Gang gesetzt werden kann. Die schützende Wirkung körperlicher Aktivität gegenüber Krankheiten, die mit chronischen Entzündungen assoziiert sind, kann teilweise der anti-inflammatorischen Wirkung regelmäßiger körperlicher Aktivität zugeschrieben werden.

Die langfristig entzündungshemmende Wirkung körperlicher Aktivität ergibt sich aus der Reduktion von viszeralen Fettdepots durch Sport. Dem voran geht die Hypothese, dass körperliche Inaktivität zu viszeralen Fetteinlagerungen führt. Myokine vermitteln ihre hormonähnliche Wirkung durch endokrine Effekte auf viszerale und andere ektopische Fetteinlagerungen. Andere auf parakrine Weise arbeitende Myokine drücken ihre Wirkung lokal in der Muskulatur aus um dort Signalwege zu beeinflussen, welche bei der Fettoxidation beteiligt sind (Pedersen, 2009).

Aufbauend auf dieses Konzept können die Folgen der inaktiven Lebensführung auf einer basalen Ebene erklärt werden. Wird nämlich die endokrine Funktion der Muskulatur nicht stimuliert, resultieren daraus nicht nur Störungen in mehreren Organen sondern auch im Gewebe. Körperliche Inaktivität zieht einen Mangel an Muskelkontraktionen, unabhängig von Übergewicht, nach sich. Dies äußert sich in Fettablagerungen die zu Übergewicht führen. Durch den Mangel an körperlicher Aktivität findet keine Interleukin-6 Ausschüttung statt, es ist wesentlich mehr Insulin notwendig um die Homöostase des Blutzuckerspiegels aufrecht zu erhalten. Die Muskulatur verbrennt Zucker nur wenn sie aktiv ist, ansonsten wird Zucker in Fett umgewandelt.

Die Unterbindung entzündlicher Signale wie beispielsweise jenen von TNF-alpha in der Skelettmuskulatur und in peripheren Körpergegenden kann nicht stattfinden. Stattdessen kommt es zu einer durch TNF-alpha indizierten Insulinresistenz die in weiterer Folge zu einem chronischen Entzündungszustand führt. Als Konsequenz daraus können sich chronische Erkrankungen entwickeln (Bruunsgaard, 2005).

Umgekehrt verhält es sich wenn regelmäßige körperliche Aktivität gegeben ist. IL-6 wird von den Muskelzellen und in den Blutkreislauf ausgeschüttet. Interleukin-6 übernimmt teilweise die Aufgabe des Insulin indem sie die Leber zum Abbau von Glykosedopots anregt und entlastet damit die Bauchspeicheldrüse. Die Sekretion von IL-6 fördert die

Stimulation anderer hemmender Zytokine wie IL-1ra und IL-10. Proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha werden unterdrückt (Ronti, Lupattelli & Mannarino, 2006). Der Fettstoffwechsel nimmt genauso wie die Lipolyse und die Fettoxidation in der Muskulatur zu. Durch die entzündungshemmende Wirkung wird somit chronischen Erkrankungen vorgebeugt (Pedersen, 2006).

Eine Studie von Nader (2009) belegt, dass körperliche Aktivität die Präsenz inflammatorischer Zytokine im muskulären Gewebe vermindert. Wegen ihrer entzündungshemmenden Wirkung sollte körperliche Aktivität auch bei akuten Muskelentzündungen ausgeübt werden. Um die Hypothese zu testen, ob die durch körperliche Aktivität induzierten antiinflammatorischen Effekte das Potenzial haben chronisch erhöhte TNF-alpha Werte zu senken, wurden drei Experimente durchgeführt. Erwachsene gesunde Männer erhielten den Auftrag drei Stunden zu Ruhen, drei Stunden Fahrrad zu fahren und erhielten eine IL-6 Infusion für drei Stunden. Nach jeweils 2,5 Stunden wurde ihnen eine Escherichia coli Bakterium verabreicht, das den Zustand einer niedrigen Entzündung bewirken sollte. In Ruhe erhöhte sich die TNF-alpha Produktion wohingegen dieser Effekt während der IL-6 Infusion und während körperlicher Aktivität nicht gegeben war. Dieses Experiment zeigte erstmals, dass körperliche Aktivität und die damit verbundene erhöhte IL-6 Flussrate antiinflammatorische Wirkungen zeigen (Starkie, Ostrowski, Jauffred, Febbraio & Pedersen, 2003). Dabei reicht schon moderate Aktivität aus um die antiinflammatorische Effekte von IL-6 auszulösen. Eine 30 minütige Trainingseinheit bei 60 Prozent des ein-Wiederholungsmaximum (1RM) am Kniestreckler war ausreichend um eine erhöhte IL-6 Ausschüttung zu messen (Keller u. a., 2001).

Bei älteren Menschen fällt das Ergebnis noch stärker aus. 30 Minuten regelmäßiger moderater Aktivität bewirken ein antiinflammatorisches Umfeld, das sich in gesteigerten Werten von IL-10, IL-1Ra und löslichen TNF-Rezeptoren widerspiegelt (Pedersen u. a., 2004). Walsh (2009) kommt zu dem Schluss, menschliche Gene seien darauf ausgelegt sich zu bewegen. Dabei ist kein intensiver Sport notwendig um die Wirkung der Myokine freizusetzen. Die Integration von Bewegung in den Alltag ist ausreichend. Am wirkungsvollsten ist dennoch eine Kombination aus Kraft- und Ausdauertraining. Walsh merkt an, es sei gesünder sich regelmäßig zu bewegen und trotzdem leicht übergewichtig zu sein, als schlank und inaktiv zu sein.

Der nächste Abschnitt dieser Arbeit widmet sich der detaillierten Beschreibung der Funktionen und Krankheitsassoziationen von Myokinen. Es wurden nicht alle Myokine

aufgelistet. Darstellung finden Myokine die von Brandt und Pedersen (2010) als protektive Faktoren gegen chronische Erkrankungen genannt wurden. Bis dato wurden weitere Myokine entdeckt. Für die Lektüre weiterer Myokine empfehle ich Broholm u. a. (2008) sowie Izumiya u. a. (2008).

7.2.2 Interleukin-6

Das gp130 Rezeptor Zytokine Interleukin-6 ist das erste und am meisten beforschte Myokin. Es wurde erkannt aufgrund seiner Eigenschaft während sportlicher Aktivität um das bis zu 100 fache anzusteigen und nach der Belastung wieder abzunehmen. Dies zeigte sich in besonderem Maße, wenn wenig Glykogen im Muskel vorliegt (Keller u. a., 2001). Leicht erhöhte IL-6 Werte erhöhen die Wahrscheinlichkeit an Typ 2 Diabetes, kardiovaskulären, kognitiven, funktionalen Krankheiten zu erkranken. Umso erstaunlicher, dass hohe IL-6 Werte, nach körperlicher Belastung ausgeschüttet werden, die als gesundheitsfördernd gelten. IL-6 steht in Verdacht die Insulinresistenz zu fördern, gleichzeitig wird die Insulinsensitivität während und nach Aktivität durch eine IL-6 Erhöhung aber verbessert. Hier besteht unter den vorliegenden Studienergebnissen Diskordanz. Unterschiedliche Ergebnisse zeigen sich sowohl in Maus als auch in Humanstudien, in chronisch sowie akuten IL-6 Erhöhungen (Carey & Febbraio, 2004).

Neben den proinflammatorischen Aufgaben des IL-6 innerhalb der Immunantwort wirkt IL-6 in großem Maß antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Die Hirnanhangdrüse-Nebennieren-Achse wird stimuliert, die Ausschüttung von löslichen TNF-Rezeptormolekülen durch neurophile Granulozyten bewirkt und die Synthese von TNF-alpha vermindert (Bruunsgaard, 2005). Weiters zeigen übereinstimmende Studieergebnisse, dass IL-6 ein starker lipolytischer Faktor ist und die Fettoxidation einleitet. Es ist unwahrscheinlich das IL-6 die Entstehung der Dyslipidämie fördert (Bruunsgaard, 2005). Als Folge von Entzündungen wird IL-6 größtenteils von Monozyten produziert. Diese bewirken aber nicht die erhöhte Expression während körperlicher Aktivität. Muskelbiopsien während körperlicher Aktivität zeigten, dass IL-6 direkt von der aktiven Muskulatur produziert und ausgeschüttet wird (Krogh-Madsen u. a., 2010).

Mehrere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass IL-6 sowohl von Typ I als auch von Typ II Fasern produziert wird. Innerhalb des Muskels stimuliert IL-6 die Aktivierung der AMPK und der PI3-Kinase welche an der insulinstimulierten Glukoseaufnahme und der Fettoxidation beteiligt sind. IL-6 arbeitet wie ein Energiesensor, der in besonderem Maße bei Glykogenarmut aktiv wird und große Mengen von IL-6 in die Blutgefäße absondert.

Die IL-6 Ausschüttung steigert die Lipolyse, die Cortisol Produktion und die Gentranskription im abdominalen subkutanen Fett (Pedersen u. a., 2007).

Es ist wahrscheinlich, dass die IL-6 Produktion der Skelettmuskulatur die IL-6 Produktion des adipösen Fettgewebes veranlasst. Diese beginnt wenn ein erweiterter Bedarf an freien Fettsäuren besteht wahrscheinlich aufgrund mangelnde Glykogenspeicher. Dies zeigt ein Versuch indem Probanden während körperlicher Aktivität Kohlenhydrate verabreicht wurden. Hier konnte kein Effekt auf die IL-6 Produktion des adipösen Gewebes festgestellt werden.

IL-6 bewirkt in einer hormon-ähnlichen Arbeitsweise eine vergrößerte Stoffwechselrate um der Skelettmuskulatur Energie zu Verfügung zu stellen. Bei Glykogenmangel bewirkt sie eine Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem adipösen Gewebe (Bruunsgaard, 2005).

Ruht die Muskulatur, wird kein IL-6 produziert, allerdings geschieht die Aktivierung durch Kontraktion sehr schnell und mit einer höheren Transkriptionsrate als alle anderen in der Muskulatur bekannten Gene. Evidenz aus mehreren Studien zeigt, dass IL-6 unabhängig davon ob Muskelschädigungen entstanden sind in die Blutbahn ausgeschüttet wird (Bruunsgaard, 2005). Dem IL-6 Anstieg infolge körperlicher Aktivität folgt ein Anstieg anderer antiinflammatorischer Marker, wie IL-1ra und IL-10.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl körperliche Aktivität als auch eine IL-6 Infusion die TNF-alpha Produktion im Menschen unterdrücken (Starkie u. a., 2003). TNF-alpha konnte eine direkte Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz nachgewiesen werden. Es ist wahrscheinlich, dass der antiinflammatorische Effekt, der durch IL-6 meditiert wird, vor der durch TNF-alpha induzierten Insulinresistenz schützt. In einer klinischen Studie mit Patienten die an rheumatoider Arthritis leiden wurde das IL-6 als Versuch blockiert. Darauf stieg der Blutzuckerwert und der Cholesterinwert an, was darauf schließen ließ, dass ein funktioneller Mangel an IL-6 zu einer Insulinresistenz und einem atherogenen Lipidprofil führen kann (Choy u. a., 2002).

7.2.3 Interleukin-8

Interleukin-8 ist ein Chemokine, dessen Aufgabe in der Migration von Zellen an den Ort von Entzündungen ist. IL-8 oder CLCL8 wird von vielen unterschiedlichen Zelltypen, unter ihnen Endothelzellen, Epithelzellen, Monozyten und Adipozyten produziert.

Interleukin-8 wirkt als aktivierender Faktor innerhalb der Akute-Phase-Reaktion indem es

die Rekrutierung von Neutrophilen und Monozyten veranlasst. Die Funktion des IL-8 wird meditiert durch die Bindung and zwei Oberflächen-Rezeptoren CXCR1 und CXCR2. IL-8 zeichnet sich durch seine Temperaturbeständigkeit und seine Resistenz gegenüber der Proteolyse aus. Diese Eigenschaften machen es zu einem geeigneten Molekül für die Aufgaben an Entzündungsstellen. IL-8 hält sich im Gegensatz zu anderen Zytokinen sehr viel länger an entzündeten Stellen, es wird am Anfang der Reaktion ausgeschüttet und ist noch über Tage, manchmal Wochen aktiv. Weiters ist IL-8 abhängig von oxidativen Vorgängen. Anti-Oxidantien reduzieren die IL-8 Expression in beträchtlichem Ausmaß (Apostolakis, Vogiatzi, Amanatidou & Spandidos, 2009).

IL-8 wird von der Muskulatur gebildet und entfachte seine Wirkung hauptsächlich in Zusammenhang mit dem CXCR2 Rezeptor und bewirkt dort eine Stimulierung der Angiogenese. Weiters könnte IL-8 von dort aus mittels parakriner und endokriner Effekte andere Organe beeinflussen. Der geringere Anteil welcher an das Plasma abgegeben wird könnte der Chemoattraktion von Neutrophilen und Makrophagen dienen. Dies geht einher mit dem Befund, dass bei konzentrischen Belastungen keine Neutrophilen oder Makrophagen im Plasma zirkulieren (Pedersen u. a., 2007).

Da es vom Aktivitätsverhalten beeinflusst, also durch KA vermehrt ausgeschüttet wird, wird es als Myokin klassifiziert. Die Plasma Konzentration von IL-8 erhöht sich mit hoher exzentrischer Belastung. Konzentrisches Training vermag diesen Effekt nicht auszulösen. Eine Ausnahme sind hier hohe intensive Belastungsformen die ein leichtes Ansteigen der IL-8 bewirken. Pedersen u. a. (2007). kommen zu einem anderen Ergebnis. Sie konnten eine IL-8 Expression in Folge konzentrischer Aktivität feststellen.

Nieman u. a. (2003) zeigten einen vielfachen Anstieg von IL-8 Boten-RNS in der Skelettmuskulatur nach Abschluss eines dreistündigen Laufband Trainings begleitet von einer Erhöhung von Plasma IL-8 Werten.

Ein Anstieg von IL-8 Boten-RNS während und nach Trainingsreizen sowie die Steigerung der IL-8 Protein Expression innerhalb der Skelettmuskulatur nach diesem Reiz lies sich durch eine Muskelbiopsie nachweisen. Dabei lies sich feststellen, dass körperliches Training Muskelzellen dazu anregt selbst IL-8 zu produzieren (Pedersen u. a., 2007).

Eine in-vitro Expression von sowohl IL-8 Boten-RNS als auch IL-8 Protein wurde durch De

Rossi u. a. (2000) nachgewiesen und geht mit den Untersuchungsergebnissen von Pedersen einher.

7.2.4 Interleukin-15

Interleukin-15 wird von größtenteils von der Skelettmuskulatur, ferner von der Leber, Zellen des Epithels und aktiven Makrophagen produziert (Quinn, Strait-Bodey, Anderson, Argilés & Havel, 2005).

Die regulative Rolle von Muskelkontraktionen auf IL-15 konnte noch nicht geklärt werden, klar ist, dass IL-15 die anabole Wirkung des Muskels unterstützt.

IL-15 Boten-RNS Werte nach einem dreistündigen Lauftraining blieben unverändert (Nieman u. a., 2003), weder veränderte sich in einem anderen Versuch die Konzentration nach einem 2,5 Stunden Laufbandtraining (Ostrowski u. a., 1998).

IL-15 Boten-RNS Messungen die vor und zwei Stunden nach einer Krafttrainingseinheit durchgeführt wurden, unterschieden sich nicht voneinander.

Tamura u. a. (2011) demonstrieren in einer aktuellen Studie ein abweichendes Ergebnis. Zehn Minuten nach einem 30 minütigen Laufbandtraining mit einer Intensität von 70 Prozent der maximalen Herzfrequenz kam es zu einer signifikanten Erhöhung im Plasmawert von IL-15. Eine Stunde nach der Belastung konnte kein Unterschied im Vergleich zum Ausgangsniveau vor dem Training beobachtet werden. Diese Messwerte eine und drei Stunden nach der Belastung sind ident mit früheren Befunden. IL-15 unterliegt einer kurzen Halbwertszeit und dürfte darum sofort oder während körperlicher Aktivität ausgeschüttet werden. Wird der Messzeitpunkt einige Stunden nach Trainingsende gewählt, können keine Veränderungen gemessen werden.

Quinn u. a. (2005) stellt die Hypothese auf, dass IL-15 in einer endokrinen Verbindung die Muskulatur mit dem Fettgewebe verbindet. Diese Verbindung soll die Insulinfunktion und das Verhältnis zwischen Körperfett und Körpermagermasse beeinflussen

7.2.5 Brain-derived neurotropic factor (BDNF)

Der Wachstumsfaktor BDNF aus dem englischen (brain-derived neurotropic factor) ist ein Protein aus der Familie der Neutrophine. Es wird von kortikalen Neuronen induziert und ist zuständig für das Überleben von Neuronen im Striatum des Gehirns. Das Striatum bewirkt das Zusammenspiel von Emotionen, Kognition, Bewegungsverhalten und Motivation auf neuronaler Ebene. In dieser Rolle ist BDNF ein wichtiger Mediator der Neuroprotektion (Noble, Billington, Kotz & Wang, 2011).

Krabbe u. a. (2007) fanden verringerte BDNF-Werte bei Übergewichtigen und bei Diabetespatienten im Vergleich zu gesunden Vergleichsgruppen. Niedere BDNF-Werte stehen in Verbindung mit einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen. Caraci u. a. (2010) zeigten eine Verbindung zwischen Depression und Alzheimer in welcher verminderte BDNF-Werte eine wichtige Rolle spielen. Einer der Auslöser für geringes BDNF konnte kürzlich nachgewiesen werden. Mäuse die mit einer fettreichen Kost gefüttert wurden, zeigten in Vergleich zu Artgenossen die mit einer gesunden Kost gefüttert wurden niedrigere BDNF Werte (Park, Park, Choi, u. a., 2010).

Noble u. a. (2011) untersuchen die Wirkung von BDNF auf den Energiestoffwechsel. Sie postulieren das BDNF verschiedene Regelkreise beeinflusst die den Energiestoffwechsel steuern. Fehler in diesen Regelkreisen führen zu Störungen im Essverhalten und im Energiehaushalt. Nach Noble verfügt BDNF über das Potenzial fehlerhafte Regelkreise zu remodulieren. BDNF wird hochgradig in Arealen des Gehirns exprimiert, welche Stoffwechsel und Nahrungsaufnahme steuern. BDNF das im Hypothalamus ausgeschüttet wird hat appetithemmende Wirkung und erhöht den Energieverbrauch was in einer negativen Energiebilanz resultieren könnte und so zur Verhinderung von Übergewicht nützlich ist.

Weiters konnte gezeigt werden, dass BDNF eine Assoziation mit der kardiovaskulären Gesundheit aufweist. In der Baltimore Longitudinal Study of Aging (Golden, et al., 2010a) wurden 496 Probanden mit einem Mindestalter von 70 untersucht. In der weiblichen Gruppe korreliert BDNF positiv mit dem BMI, Körperfettanteil, Blutdruck und dem LDL-Cholesterin. Verbindungen in der männlichen Gruppe konnte für den Blutdruck und Triglyzeride gemessen werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass vermindertes BDNF in Zusammenhang mit Alzheimer, Diabetes Type 2, metabolischen Störungen und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren steht.

BDNF Boten-RNS und die BDNF Protein Expression ist infolge körperlicher Aktivität erhöht. Es konnte jedoch keine Ausschüttung in die Zirkulation festgestellt werden (Matthews u. a., 2009).

7.3 Zusammenfassung

Körperliche Aktivität führt im Organismus zu einem entzündungsähnlichen Zustand der die Auslösung der Akute Phase Reaktion nach sich zieht. Diese ist durch eine gesteigerte Ausscheidung der Akut-Phase-Proteine gekennzeichnet. Akute sportliche Aktivität bewirkt das Ausscheiden von Myokinen lokal in der Muskulatur. Einige Zytokine wirken lokal in der Muskulatur, andere entfachen ihre Wirkung über die Ausschüttung in den Blutkreislauf, wo

sie verschiedene Zielorgane ansteuern und ihre Wirkung ausüben.

Interleukin-6 ist das am besten untersuchte, aber auch am kontroversesten diskutierte Myokin. Während eine leichte Erhöhung als artherogener Faktor gesehen wird, löst KA eine massive Erhöhung der IL-6 Produktion aus, die mit der Verbesserung von Stoffwechselforgängen einhergeht und kardioprotektive Wirkung umfaßt.

Die Stärke der Ausschüttung von Myokinen wird mitbeeinflusst von der Art körperlicher Aktivität. Konzentrische Belastungen welche keine Gewebsschädigungen der Muskulatur erzeugen können veranlassen eine Erhöhung von IL-6, und IL-8 Boten-RNS nicht aber in IL-15. Dagegen vermögen exzentrische Belastungen die Genexpression aller Myokine zu steigern und veranlassen die Ausschüttung in die Zirkulation. Hinsichtlich der notwendigen Belastungsformen lassen sich Unterschiede erkennen.

Tabelle 3: Myokin Expression abhängig von Belastungsform

Studienautoren	Probandengruppe	Belastungsform	Belastungsdauer	Myokin	Muskulatur	Plasma
(Chan, Carey, Watt & Febbraio, 2004)	8 Männer	konzentrisch	60 Min. Radergometer	IL-6, IL-8, IL-15,	IL-6, IL-8	IL-6
(Toft u. a., 2002)	10 Junge (j), 10 Alte (a)	exzentrisch	60 Min. Beintraining	IL-6	IL-6 (j >a)	IL-6 (j>a)
(Adam Steensberg u. a., 2002)	6 gesunde männliche Probanden	konzentrisch	Kniestrecker bei 55 % des 1RM	IL-6	IL-6	IL-6
(Tamura u. a., 2011)	13 untrainierte Japaner	exzentrisch	30 Min. Laufband bei 70%Vo2max	IL-15	IL-15	nein
(Anders Rinnov Nielsen u. a., 2007)	14 gesunde männliche Probanden	konzentrisch/ exzentrisch	Kniestrecker/Beinpresse bis zur Erschöpfung	IL-15	IL-15 Boten-RNS	nein
(Riechman, Balasekaran, Roth &	76 männliche/ 77 weibliche	Krafttraining 75 % des 1RM	3 mal 6-10 Wiederholungen	IL-15	IL-15	IL-15

Ferrell, 2004)	zwischen 18-35 Jahren					
(Matthews u. a., 2009)	8 Männer	konzen- trisch/ exzen- trisch	120 Min. Radergometer bei 65 % der VO ₂ max	BDN F	BDNF	nein

8 Krankheiten des Diseasome körperlicher Inaktivität und der Einfluss von Myokinen

Das nachfolgende Kapitel erschließt Krankheiten, die in durch das Diseasome körperlicher Aktivität modifiziert werden. Nach der Bestimmung der Krankheit geben epidemiologische Daten Aufschluss über die Prävalenzen in der Bevölkerung. Risikofaktoren wurden bereits in einem früheren Kapitel genannt, hier werden Zusammenhänge zu anderen Erkrankungen gezeigt. Dazu werden Studien dargestellt, welche die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Krankheitsentstehung oder die Progression der Krankheit untersuchten. Den Kern bildet die Darstellung der Interaktion der oben beschriebenen Myokine mit den unterschiedlichen Krankheiten. Dabei wird neben der Funktion der Myokine auch auf genetische Polymorphismen innerhalb der Myo-Gene eingegangen.

8.1 Diabetes Mellitus Type II

8.1.2 Einleitung

Diabetes Mellitus Type 2 ist durch erhöhte Blutglukosewerte gekennzeichnet. Eine Person wird als zuckerkrank definiert, wenn ihr nüchterner venöser Blutzuckerspiegel höher als 7mmol/L anstatt den normalen 5 mmol/L liegt (Alberti & Zimmet, 1998).

Bei Gesunden wird nach jeder Mahlzeit Insulin von der Bauchspeicheldrüse in die Blutbahn ausgeschüttet um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Insulin ist für den Abtransport des Blutzuckers in größtenteils Leber-, Muskel- und Fettzellen verantwortlich, wo es in Form von Glykogen gespeichert wird. Das in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse produzierte Proteohormon fungiert dabei als Schlüssel, indem es an die Zellmembran bindet. Diese Bindung bewirkt die Öffnung jener Kanäle, die der Glukose ermöglichen in die Zelle zu gelangen. Bei den meisten Typ 2 Diabetikern liegt schon vor der Manifestation eine Insulinresistenz vor. Eine weitverbreitete Ursache hierfür ist eine

fetteiche Ernährung. Sie bewirkt eine ständig hohe Insulinproduktion. Dies führt einerseits zu einer Insulinresistenz an den Rezeptoren der Zellmembranen, sodass ein Andocken des Insulins verhindert wird. Glukose kann nicht mehr in das Zellinnere gelangen. Um diesem Zustand entgegenzuwirken steigt die Insulinproduktion an was kurzfristig eine Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Zelle mit sich bringt. Da die erhöhten Blutzuckerwerte für die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse sehr schädlich sind, sterben diese ab, und die Insulinproduktion nimmt wieder ab. Bei keiner Verhaltensänderung führt die Insulinresistenz in den meisten Fällen unweigerlich zu erhöhten Blutzuckerwerten. Chronisch erhöhte Blutzuckerwerte bringen langfristig Gewebsschäden, sowie Schäden in unterschiedlichen Organen wie den Augen, den Nieren, den Nerven, oder den Blutgefäßen mit sich (Ritchie & Connell, 2007).

Risikofaktoren für die Erkrankung sind in hohem Maße Verhaltensweisen wie die Ernährung oder das Aktivitätsverhalten. Laut Rich (1990) haben Geschwister von Betroffenen ein um das 1.8 bis 2.8-fach erhöhte Risiko an Typ 2 Diabetes zu erkranken wenn die Krankheit zumindest bei einem Geschwister diagnostiziert wurde. Dies lässt auf den Aspekt der sozialen Netzwerke als möglichen Risikofaktor schließen.

Dem Genetikers James Neel zufolge sind Neugeborene mit geringem Geburtsgewicht häufiger von Diabetes betroffen. Er bezieht sich dabei auf ein Gen, das Menschen in früheren Jahrtausenden das Leben gesichert hatte. Damals wechselten sich Zeiten der Nahrungsüberfluss und Hungerzeiten ab. Die Träger eines sparsamen Genes, hatten einen genetischen Vorteil, indem sie in der Lage waren Nahrung effizienter einzuspeichern und so Hungerzeiten besser zu überstehen.

Dieser Hypothese nach hat auch das Ernährungsverhalten der Mutter einen gewichtigen Einfluss auf die Entwicklung des Glukose- und Fettstoffwechsels sowie dem Blutdruck des Kindes. Das Risiko für das Kind steigt, wenn sich ein Ungleichgewicht zwischen der pränataler Versorgung im Mutterleib und der Ernährung im späteren Leben einstellen. Dies wird besonders evident, wenn im Mutterleib eine Unterversorgung, und nach der Geburt eine Überversorgung auftritt. Da Kinder mit geringem Geburtsgewicht proportional weniger Muskelmasse aufwiesen, hat eine ernährungsbedingte Gewichtszunahme stärkere Auswirkungen auf das Verhältnis zwischen Muskelmasse und Fettmasse. (Eriksson, Lindström & Tuomilehto, 2001)

Ein weiterer Faktor der die Prävalenz der Krankheit ansteigen lässt ist die demographische Verschiebung hin zu einer älter werdenden Gesellschaft. Umgekehrt hingegen sinkt das durchschnittliche Erkrankungsalter. Typ 2 Diabetes wird zumeist im

mittleren und späten Erwachsenenalter diagnostiziert, wobei Mody eine Frühform des Diabetes schon bei Jugendlichen auftreten kann.

In Österreich leiden in etwa 400.000 Menschen an Typ 2 Diabetes wobei die Dunkelziffer etwa das Doppelte ausmacht. Laut Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) waren 2007 246 Millionen Menschen von der Krankheit betroffen im Zeitraum von 2025 bis 2030 werden es 380 Millionen sein. Die Schätzung der WHO belaufen sich auf 171 Millionen 2007 und 366 Millionen 2030 (Shaw u. Sicree, 2008, S.3). Dies zeigt die gesundheitspolitische Relevanz, Präventionsprogramme und Gegenmaßnahmen zu entwickeln.

Die geeignetste Form der Prävention ist neben einer kalorienarmen Kost, regelmäßige körperliche Aktivität. Das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren bewirkt einen Gewichtsverlust. Ein Verlust von acht Kilogramm Körpergewicht in mittlerem Alter kann eine Verbesserung der Insulinresistenz um 60 Prozent bewirken. Es darf angenommen werden, dass die Verschiebung des Fettmasse/Muskelmasse Verhältnis in hohem Maße für die positiven Auswirkungen verantwortlich sind. In der Regel lassen sich positive Effekte schon nach einer Trainingseinheit beobachten. Dieser Effekt ist vom Umfang und der Intensität der Trainingseinheit abhängig und hält nicht länger als 24 Stunden nach Belastung an. Zu einer stabilen Verbesserung kommt es in der Regel nach drei Monaten (Krogh-Madsen u. a., 2010). Hinsichtlich der Wirkung körperlicher Aktivität bei Übergewichtigen welche normale Glykosewerte aufweisen, lassen sich unterschiedliche Ergebnisse finden. Generell lässt sich aber auch hier ein gesundheitsfördernder Effekt beobachten, welcher über den Abbau von viszeralem Fettgewebe meditiert wird.

Bei Typ 2 Diabetiker hingegen, werden positive Effekte auf die Insulinsensitivität auch ohne Gewichtsverlust sichtbar. Dieser wird hervorgerufen da die insulinunabhängige Regulation der Glukoseaufnahme angeschaltet wird. Körperliche Aktivität bewirkt die Translokation des Glukosekanals GLUT-4, welcher ohne die Beteiligung von Insulin den Glukosetransport in die Muskelzelle bewirkt. Außerdem wird die Insulinrezeptordichte an den Muskelzellen erhöht, dies verbessert die Insulinsensitivität. Eine so stattfindende Stimulierung entlastet den Insulinapparat und trägt zur Regeneration der β -Zellen bei (Bloch, 2007, S.43 f.).

Die Rolle der Zytokine TNF-alpha und Interleukin-6 in Verbindung mit Insulinresistenz wird von einigen Autoren gleich beschrieben. Beide wirken proinflammatorisch und IL-6 folgt der Ausschüttung von TNF-alpha was für die Beteiligung von IL-6 an der Entstehung sprechen würde. Einige Studien widersprechen dieser These und suggerieren, dass IL-6

nicht an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt ist, sondern sogar nützliche Effekte aufweist (Carey & Febbraio, 2004).

Mehrfach konnte gezeigt werden, dass der IL-6 Plasmawert bei Type 2 Diabetikern leicht erhöht ist. Diese Erhöhung ist jedoch sehr gering, sodass sie statistisch nicht nachweisbar ist. Weiters konnten bei Patienten mit Insulinresistenz leicht erhöhte mRNA Werte von IL-6 im subkutanen Fettgewebe gemessen werden. Der Nachweis eines Signaltransduktionsweges konnte aber bisher nicht erbracht werden. Da IL-6 vom adipösen Gewebe produziert wird, könnte es daher nur ein Zeichen der Adipositas sein, ohne die Effekte der Insulinwirkung zu beeinflussen (Carey & Febbraio, 2004).

Mehrere Studien unterstreichen den Zusammenhang von IL-6 mit dem BMI und Übergewicht, nicht aber mit der Insulinresistenz (Carey u. a., 2004; DeFronzo, Gunnarsson, Björkman, Olsson & Wahren, 1985; Vozarova u. a., 2001).

Über die Wirkung mit der IL-6 einen fördernden oder hemmenden Effekt auf die Insulinsensitivität vermittelt herrscht also Uneinigkeit. Ein möglicher Mechanismus ist die hemmende Wirkung von IL-6 auf das insulin-sensitivierende Adiponectin. Ebenso wird eine Reduktion von GLUT4 sowie IRS-1 mRNA und IRS-1 Protein als möglicher Grund angegeben (Carey & Febbraio, 2004). In einem systematischen Review beschreiben Carey u. a. die insulinähnliche Wirkung von Interleukin-6 auf die Insulinrezeptor-Substrate 1 (IRS-1). Bei Type 2 Diabetes, das durch chronisch erhöhte Insulinwerte gekennzeichnet ist, phosphoryliert Insulin an IRS-1 um die Downregulierung von PI3-K zu bewirken.

Körperliche Aktivität bewirkt eine IL-6 Produktion in Muskelzellen aber auch eine erhöhte IL-6 Aufnahme in die Leber. Das könnte ein Indiz für die endokrine Wirkung von IL-6 sein, das der Leber bei verringerter Blutglukose signalisiert, IL-6 zu produzieren. Carey u. a. (2004) untersuchten diese Hypothese und fanden, dass eine IL-6 Infusion während körperlicher Aktivität zwar zur Steigerung der hepatischen Glukoseproduktion aber auch zur Steigerung der Ausscheidung führte um die Glukosehomöostase aufrechtzuerhalten. Gleichzeitig mit der IL-6 Infusion stieg auch die metabolische Clearance an. Daraus kann geschlossen werden, dass IL-6 an der Eliminierung der Glukose aus dem Plasma beteiligt ist (Febbraio, Hiscock, Sacchetti, Fischer & Pedersen, 2004).

Zwei große Studien zur Auswirkung körperlicher Aktivität auf die Entstehung von Typ 2 Diabetes sind die in Finnland durchgeführte DPS und das amerikanische Diabetes

Prevention Programm (DPP). Beide Studien zeigen nach etwa drei Jahren Follow-up eine relative Reduktion der Neuerkrankungen um 58 Prozent (Jaana Lindström u. a., 2006; o. A., 2002).

Sinnvolle Formen der sportlichen Intervention sind neben moderaten Ausdauerbelastungen auch moderate Formen des Krafttrainings. Muskelwachstum führt zu einer Erhöhung des Muskelanteils des Körpers, was die metabolisch aktive Masse vergrößert.

Da Diabetes einfach und kostengünstig zu diagnostizieren ist, es oft vorkommt und familiär bedingt ist, wird es schon seit längeren herangezogen, um die genetische Basis von komplexen Erkrankungen zu untersuchen. Zudem kommt die hohe Inzidenz in der Bevölkerung, die es interessant macht, mögliche genetische Varianten zu erforschen, die das individuelle Erkrankungsrisiko verändern. Innerhalb der letzten Dekaden hat die Suche nach Genen, welche den Typ 2 Diabetes beeinflussen zahlreiche Kandidatgene identifiziert. Die Methoden hierfür sind vielfältig. Transgenen Mäusen wird ein zusätzliches Gen implantiert um dessen Auswirkungen mit normalen Nagern zu vergleichen. Bei Knockout Mäusen werden durch gezielte genetische Manipulation der Stammzellen ein oder mehrere Gene ausgeschaltet. Weiters lieferten Kandidatengenanalysen oder genomweite Assoziationsstudien Daten zu beteiligten genetischen Faktoren. Generell wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die Beweislage für eine wirksame Beteiligung dieser ist in den meisten Fällen aber nicht ausreichend. Dies ist einerseits ein Zeichen für die Vielfalt der Ursachen andererseits aber zeigt sich dadurch, die Diskrepanz zwischen statistischen Ergebnissen und dem Verstehen der darunterliegenden Mechanismen.

Das Gen mit dem stärksten Effekt und einer gefestigten Datenlage ist das TCF7L2- Gen, ein Transkriptionsfaktor der in den β -Zellen produziert wird. Die robuste Datenlage weist auf eine Risikosteigerung von 37 Prozent bei vorliegendem Hochrisiko-Polymorphismus hin (Wang u. a., 2007).

Sladek u. a. errechneten gar eine Risikoreduktion um 65 Prozent für TCF7L2. Der große Unterschied liegt darin begründet, dass Sladek in der Auswahl seiner Probanden ausschließlich schlanke Versuchspersonen aufnahm. Der Unterschied in seinem Ergebnis legt den Schluss nahe, dass dünne Personen häufiger Träger der Risikovariante des TCF7L2 sind und deshalb ein genetisch leicht erhöhtes Risiko aufweisen an Typ 2 Diabetes zu erkranken. (Sladek u. a., 2007).

Ein weiteres relevantes Gen ist das FTO Gen. Dieser Locus wurde in einer Studie des Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC, 2007) und in der FUSION Studie als Risiko für die Entwicklung von Typ 2 Diabetes erkannt. Es wird im Gehirn und im Fettgewebe exprimiert. Über die Funktion des FTO-Gens ist nichts bekannt. Es handelt sich nur um einen statistischen Zusammenhang. FTO beeinflusst den Typ 2 Diabetes vornehmlich über den Effekt auf Übergewicht und BMI. So zeigte Frayling u. a. (2007), dass die homozygote Gruppe für das FTO-Risikoallel im Durchschnitt drei Kilogramm mehr wogen, und eine um 67 Prozent gesteigerte Wahrscheinlichkeit übergewichtig zu sein, aufwies, als jene die kein Risikoallel des FTO Gens trugen. Jedes FTO Risikoallel erhöht den BMI um 0.30–0.75 kgm² was gleichbedeutend mit einer Gewichtszunahme von 0.97-2.4 kg bei einer 180 cm großen Person ist (Loos, 2009, S.811). Diese Assoziation konnte schon bei 7-jährigen Probanden festgestellt werden, und spiegelt sich in einer Zunahme spezifischer Fetteinlagerung wieder.

Bei der Suche nach den Mechanismen des FTO-Gens konnte noch kein Durchbruch erzielt werden. Rankinen u. a. (2010) weisen darauf hin, dass trotz intensiver Forschung keine Evidenz dafür gefunden werden konnte, ob verminderte körperliche Aktivität das Risiko für Übergewicht bei Trägern des FTO-Risikoallels begünstigt.

In einer Übereinstimmung der drei größten GWAS, die zu Typ 2 Diabetes durchgeführt wurden, ergab sich ein durchschnittliches Odds Ratio von 1,07 (Willard & Ginsburg, 2008, S.1191). Daher ist es schwer denkbar, dass Methoden der Genomforschung die ohnehin wirksamen und kostengünstigen bestehenden Methoden der Früherkennung ersetzen können. Dazu kommen die Schwierigkeiten genetische Marker von einer Population auf eine andere zu übertragen. Beispielsweise tritt das in der europäischen Bevölkerung häufig vorkommende TCF7L2 in Asien oder in den Naturvölkern von Amerika weit weniger auf. Es ist denkbar, dass die genomische Herangehensweise für den Typ 2 Diabetes dafür benutzt wird, Therapien möglichst individualisiert anzubieten. Es ist weiters möglich, dass das Wissen um genetische Risikofaktoren Forschern hilft, in epidemiologischen Studien nicht-genetische Einflussfaktoren besser isolieren und aufzeichnen zu können

8.1.3 Myokine und Type 2 Diabetes

Wie bereits beschrieben, wurde für Interleukin-6 ein Zusammenhang beschrieben. In der Datenbank des Hugenet werden 35 SNP's des IL-6 Gens aufgelistet. Im Mittelpunkt der IL-6 Forschung und Typ 2 Diabetes stehen zwei Polymorphismen die in der Promoterregion des IL-6 Gens, nämlich -174G>C und -573G>C lokalisiert sind. Um Polymorphismen auf deren Funktion hin zu testen ist es notwendig die Probanden in mindestens zwei Gruppen aufzuteilen. Eine Gruppe bildet die Versuchsgruppe. Innerhalb dieser ist es zwingend erforderlich, dass derselbe Genotyp bei allen Probanden

festgestellt wurde. Nun werden die Gruppen auf verschiedene Parameter wie etwa Entzündungsmarker untersucht. Unterscheiden sich die Gruppenergebnisse voneinander kann auf eine modifizierende Rolle des Polymorphismus geschlossen werden. Eine andere Methode funktioniert umgekehrt. Es werden bereits Erkrankte von Gesunden unterschieden, darauf aufbauend wird die Verteilung des Polymorphismus untersucht. Zeigt sich, dass Kranke häufiger einen gemeinsamen Genotyp aufweisen als Gesunde lässt sich eine Assoziation beschreiben.

Die größte verfügbare Metaanalyse für den Zusammenhang von IL-6 Varianten mit Typ 2 Diabetes errechnet eine neunprozentige Risikoreduktion für Träger der GC und CC Allele der IL-6 -174G>C Mutation. Hinsichtlich des IL-6-573G>C Genotyps konnte keine Veränderung des Risikos festgestellt werden (Huth u. a., 2006). Eine brasilianische Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem Genotyp -174 GC/CC und Typ 2 Diabetes zeigen (OR=1.23). Zusätzlich korrespondierte der Genotyp mit dem Wert des hochsensitiven CRP (hsCRP), welcher als kardiovaskulärer Risikofaktor gesehen wird. Der -572 GG Genotyp war in gleichem Maße mit Typ 2 Diabetes (OR=1.24) und mit einer erhöhten Leukozytenanzahl assoziiert (OR=1.24) (Guzmán-Guzmán u. a., 2010). Ein Zusammenhang zwischen dem C-174G und der A-598G auf Typ 2 Diabetes konnte in der Kooperativen Gesundheitsforschung im Raum Augsburg Studie (KORA) gezeigt werden. Beide Varianten waren bei 704 älteren Studienteilnehmer (-174G: OR=1.51, -598G: OR=1.56) mit Typ 2 Diabetes, nicht aber mit verminderter Glukosetoleranz assoziiert (Illig u. a., 2004). In einer vergleichbaren Studie kommen Mohlig u. a. (2004) zu dem Ergebnis, dass 174C-G die Korrelation zwischen BMI und IL-6 modifiziert. Im Vergleich zum GG Genotyp wies der CC Genotyp bei einem BMI von 28 kg/m² eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf an Typ 2 Diabetes zu erkranken. Dieses Ergebnis impliziert, dass Träger der CC Variante in besonderem Ausmaß von Gewichtsverlust profitieren. Stephens u. a. (2004) untersuchten 561 Type 2 Diabetiker mit dem Ziel die -174 Variante hinsichtlich ihres Zusammenhang auf den Body-Mass-Index zu untersuchen. Die GG Gruppe hatte einen durchschnittlichen BMI von 28,8, GC-Träger von 29,4 und CC Träger von 30,4 kg/m².

In einer weiteren von Stephens u. a. (2007) durchgeführten Untersuchung sollte der Effekt der 174 C Variante bei Typ 2 Patienten die zusätzlich die Merkmale des metabolischen Syndroms aufwiesen getestet werden. GG Träger wiesen eine IL-6 Plasmwert von 3.23 pg/ml, GC Träger 3,42 pg/ml und CC Träger 4,16 pg/ml auf. Zusätzlich korrelierte der

Genotyp mit der Anzahl der diagnostizierten Komponenten des metabolischen Syndroms. Dieses Ergebnis deutet auf eine modifizierende Wirkung des 174 GC Genotyps hin. Im Gegensatz dazu fanden Oi u. a. (2006) in einer 5383 Diabetes-Patienten umfassenden und 12069 Kontrollen umfassenden Metaanalyse keine Assoziation zwischen mehreren IL-6 Polymorphismen und Typ 2 Diabetes.

Es lässt sich feststellen, dass für die -174 CC Variante das Risiko am höchsten ist an Typ 2 Diabetes zu erkranken. Dieses Risiko wird im Vergleich zum GG Polymorphismus um als fünffach erhöht, also hochsignifikant angegeben. Dieser Zusammenhang tritt bei präadipösen Patienten auf, was auf die Wichtigkeit der Körpergewichtsregulation bei Trägern dieser Variante schließen lässt. Da die Forschungsergebnisse eine klare Tendenz erkennen lassen, aber trotzdem nicht absolut einheitlich sind, werden zukünftige Studien die beteiligten Mechanismen identifizieren müssen. Als gesichert kann der positive Effekt von Gewichtsverlust auf die Entwicklung des Typ 2 Diabetes gesehen werden. Gewichtsverlust kann einerseits durch körperliche Bewegung, andererseits durch eine hypokalorische Ernährung bewirkt werden. Ergänzend löst körperliche Aktivität antiinflammatorische Reize aus. Ob diese Reize vom IL-6 -G-174C Polymorphismus modifiziert werden versucht ein finnisches Forscherteam zu klären. Dafür wurden CRP und IL-6 Plasmawerte erhoben und nach einem einjährigen Training miteinander verglichen. Eine Veränderung der IL-6 Plasmawertes wurde nur bei jenen festgestellt, die vor der Intervention einen überdurchschnittlich hohen CRP-Spiegel aufwiesen (Kilpeläinen u. a., 2010). Eine einjährige Trainingsintervention lies die IL-6 Serumwerte bei Trägern des 174C Polymorphismus mit gestörter Glukosetoleranz sinken (Oberbach u. a., 2008). Im Gegensatz dazu wurde in der Finnish Diabetes Prevention Study nach einer 4,1 jährigen Trainingsintervention keine Interaktionen zwischen körperlicher Aktivität und verschiedenen IL-6 Polymorphismen bei Typ 2 Diabetes -Patienten sichtbar (Kilpeläinen u. a., 2008).

Wenngleich keine einheitlichen Ergebnisse im Zusammenwirken der IL-6 Promotor-Polymorphismen und körperlicher Aktivität präsentiert wurden, kann für eine Ausübung körperlicher Aktivität plädiert werden. Für eine Review aktueller Bewegungsempfehlungen für Typ 2 Patienten siehe Blüher und Zimmer (2010).

Interleukin-8 dürfte indirekt an der Entstehung des Typ 2 Diabetes beteiligt sein. In einem in vitro Experiment stieg die IL-8 Produktion in folge von IL-1 β um das 12-fache, infolge der TNF-alpha Produktion um das 5-fache an (Bruun, Pedersen & Richelsen, 2001).

Weiters wurde gezeigt, dass mehr IL-8 aus viszeralem Fett verglichen mit subkutanen Fett ausgeschüttet wird (Fain, 2006). Ahluwalia u. a. (2009) identifizierten den IL-8 Promoterpolymorphismus 251 AA als Risikovariante für Diabetische Neuropathie bei Patienten mit Type 2 Diabetes.

Experimente mit Zellkulturen haben gezeigt, dass Interleukin-15 in der Lage ist Fettablagerungen im adipösen Gewebe zu verhindern. Diese Hypothese wurde in vivo an transgenen Mäusen getestet. Sie wurden einer IL-15 mRNA und Protein Überexpression ausgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass der Austausch eines angeborenen ineffizient arbeitenden IL-15 Signalpeptid mit einem effizienteren die IL-15 Konzentration im Serum steigerte. Diese bewirkte eine signifikante Reduktion von Körperfettmasse und verhinderte die Bildung der Adipositas, die durch eine fett- kalorienreiche Ernährung bewirkt werden sollte (Quinn, Anderson, Strait-Bodey, Stroud & Argilés, 2009). Ein dänisches Forscherteam machte denselben Versuch an Menschen. Es konnte auch hier eine negative Korrelation zwischen IL-15 und der abdominalen sowie der gesamten Fettmasse dargestellt werden (Nielsen u. a., 2008).

Die Studien zu den beiden Myokinen IL-8 und IL-15 zeigen, dass eine Verbindung zwischen der Regulierung und der Fetteinlagerung mit diesen Myokinen besteht. Der Effekt auf den Typ 2 Diabetes kann also überwiegend über die Erhöhung des Risikofaktors körperliche Inaktivität erklärt werden. Weitere molekularbiologische Studien sind notwendig um die Mechanismen, die an diesem Prozess beteiligt sind zu beschreiben.

Den ersten Nachweis für die positive Wirkung des BDNF auf den Typ 2 Diabetes wurde von Yamanaka u. a. (2008) erbracht. Anhand db/db Diabetes-Mäusen wurde getestet, ob der BDNF die Blutglukosewerte beeinflusst. Dazu wurden zwei Studiengruppen aufgeteilt je nach Fortschreiten der Krankheit in eine frühe Interventionsgruppe und in eine Präventionsgruppe eingeteilt. Als Intervention wurde eine intermittierende BDNF Behandlung gewählt. Die Auswirkungen auf die frühe Interventionsgruppe zeigten sich durch eine Verbesserung der Hyperglykämie. In der Präventionsgruppe wurde der altersbedingte Anstieg des Blutzuckers gestoppt.

In einer GWAS wurde gezeigt, dass BDNF mit Übergewicht und dem Body Mass Index in Verbindung steht. (Thorleifsson u. a., 2009). Park u. a. (2010) zeigten, dass fettreiche Ernährung die Neurogenese im Hippocampus stört und gleichzeitig die BDNF-Werte sinken lässt. Diese Effekte konnten in Tierversuchen durch die Injektion von BDNF wieder

rückgängig gemacht werden (Wang, Godar, Billington & Kotz, 2010)

Arentoft u. a. (2009) zeigten, dass Plasma BDNF bei Frauen ab dem mittleren Alter mit herabgesetzter Insulinwirkung vermindert ist. Gleichzeitig war der BDNF-Plasmawert bei Patientinnen mit gestörter Insulinwirkung und zusätzlich diagnostizierter schwacher kognitiven Leistung erhöht. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass erhöhte BDNF Werte einen Reperaturmechanismus des Körpers meditieren und folglich ein hoher BDNF-Wert bei kranken Patienten nicht immer Gesundheitsmarker dar.

Der Typ 2 Diabetes stellt in der Kaskade der Krankheiten des Diseasoms körperliche Inaktivität keinen Endpunkt dar. Aufbauend auf T2D entwickelt sich langsam über Jahrzehnte hinweg eine Folgekrankheit, die verantwortlich für die Todesfälle bei T2-Diabetikern ist. Gemeint sind kardiovaskuläre Ereignisse, die bei T2-Diabetikern um das zwei bis fünffach gehäufte auftreten als in der gesunden Bevölkerung (Unwin, Gan & Whiting, 2010). T2-Diabetiker sterben zu 80 Prozent aufgrund Gefäßverengungen und anderen Gefäßkomplikationen, die meisten davon in den koronaren Herzkranzgefäßen (Turner u. a., 1998).

Bei der Prävention oder Therapie des Typ 2 Diabetes müssen daher die Faktoren der arteriosklerotischen Veränderungen mitkalkuliert werden um eine möglichst ganzheitliche Kuration der Patienten anzustreben und der Atherosklerose vorzubeugen. Darunter werden Einlagerungen verschiedenster Art in die Gefäßwände verstanden. Das Synonym Atherosklerose bezeichnet die verstärkte Verfettung der Gefäßwände (Pott, 2007, S 125).

Nach Hollmann ist die Atherosklerose eine Systemerkrankung der Arterien die durch Ablagerungen von Blutfetten, Thrombenbildung sowie der Entwicklung von Plaques und Kalk in den arteriellen Gefäßen. Gepaart mit den Folgeerkrankungen die von kardiovaskulären Ereignissen geprägt sind, sind sie für die meisten Todesfälle in allen Ländern mit westlichem Lebensstil verantwortlich (Hollmann & Strüder, 2009, S.592).

Die Ursache der Atherosklerose ist noch nicht geklärt, neben zahlreichen Mechanismen nimmt die endotheliale Dysfunktion in dieser Diskussion und in der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten einen wichtigen Platz ein.

8.2 Endothele Dysfunktion

8.2.1 Einleitung

Die endotheliale Zellreihe (EZ) bildet die Grenze zwischen der Intima und dem Gefäßlumen. Dazu kommen Funktionen als Signalgeber und Sensor zur Regulierung des Blutflusses, der Fibrinolyse und Funktionen mithilfe der Tonus der Gefäßwand kontrolliert

wird. Weiters werden adhäsive Eigenschaften durch die Endothelzellen kontrolliert (Tripolt u. Sourij, 2010). Die Funktionen der EZ sind sehr vielfältig. Sie sind in der Lage mehrere Systeme gleichzeitig oder zeitversetzt zu beeinflussen. Daraus ergibt sich auch die Schwierigkeit eine einheitliche Definition für eine endotheliale Dysfunktion zu finden. Faktoren für die Definition sind die gestörte vaskuläre Anpassung die auf einer Störung der Homöostase zwischen gefäßerschlaffenden und kontrahierenden Signalen besteht, sowie der proinflammatorische und prothrombotische Zustand (Silbernagl & F. Lang, 2005, S.237). Für die genaue Diagnose werden Abfall und Anstieg chemischen Botenstoffen sowie Veränderungen der funktionellen Aufgaben herangezogen. Die häufigste beschriebene endotheliale Dysfunktion bezieht sich auf die Regulation des Gefäßlumens. Endotheliale Dysfunktion wurde in einer Reihe von kardiovaskulären sowie metabolischen Störungen wie Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, sowie Typ 2 Diabetes beschrieben. Die Störung der vasomotorischen Eigenschaften kann schon vor der Manifestation der Atherosklerose auftreten und als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse gesehen werden (Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009).

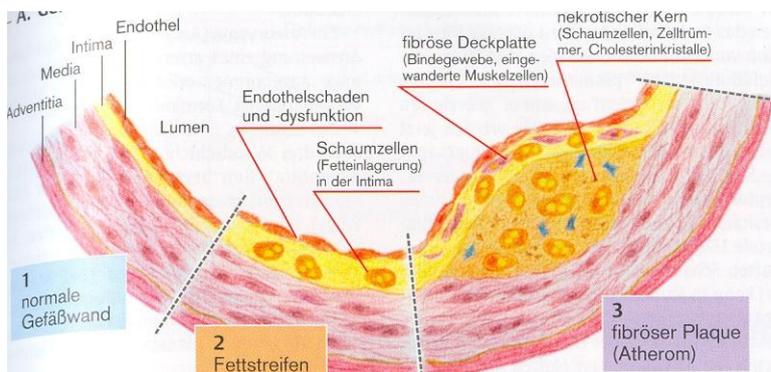


Abbildung 3: Gefäßwandveränderung bei Atherosklerose (nach Silbernagl & F. Lang, 2005, S.237).

Die Abbildung zeigt den Verlauf der arteriosklerotischen Veränderung. Teil 1 stellt einen gesunden Abschnitt der Gefäßwand dar. Im zweiten Abschnitt wird die beginnende Fetteinlagerungen in die Intima mit gleichzeitiger Verdickung skizziert. Voraussetzung dafür sind Schäden in der endothelialen Schicht. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer vermehrten Zelleinwanderung in die Intima. Diese setzen sich aus verschiedenen Zellen, wie Monozyten, Makrophagen, Cholesterinkristallen, Schaumzellen und T-Lymphozyten zusammen. Der Durchmesser des Gefäßlumens verkleinert sich (Schächtinger u. Zeiher, 2006, S.442 in Schwandt, 2006).

Die physiologische Funktion des Endothels ist von der Stickstoffmonoxid (NO) Synthese abhängig. Diese bewirkt normalerweise die Relaxation der Arterien, wird aber von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) gestört. ROS werden von kardiovaskulären Risikofaktoren wie der Hyperlipidämie, Bluthochdruck oder Diabetes gebildet und bewirken neben der Verminderung von NO zusätzlich Zellschädigungen an endothelialen Zellen. Durch die fehlende NO Synthese kommt es zu einem Anstieg vasokonstriktiver, und entzündungsfördernder Faktoren wie beispielsweise Endothelin-1 (ET-1) und IL-6. Eine verminderte NO Verfügbarkeit geht mit vielen kardiovaskulären Erkrankungen sowie mit dem Typ 2 Diabetes einher (Tripolt u. Sourij, 2010). Radak u. a. (2008) zeigten, dass die Verletzlichkeit des Körpers gegenüber oxidativem Stress bei einer sitzenden Lebensführung signifikant erhöht ist verglichen mit körperlich Aktiven.

Besonders Typ 2 Diabetes stellt aufgrund seiner charakteristischen Merkmale ein großes Gefahrenpotenzial für endotheliale Zellen dar. Hohe Blutzucker, LDL-Cholesterin und Fettsäurenwerte führen zu einer gesteigerten Oxidation von Phospholipiden sowie –proteinen. Dies fördert die prothrombotische Einlagerung von Thrombozyten in der TNF-alpha die Verbindung zwischen Insulinresistenz, Diabetes und der endothelialen Dysfunktion meditiert Insulin und Glukose regulieren die ET-1 Ausschüttung. Insulin aktiviert die ET-1 Produktion der endothelialen Zellen, Hyperglykämie führt zu der Formierung von AGE (advanced glycation end products) welche durch die Aktivierung des NF-kB Signalwegs die ET-1 Produktion in Gang setzen (Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009).

Weiters konnte gezeigt werden, dass Patienten die unter der koronaren Herzkrankheit leiden, einen erhöhten CRP-Wert aufweisen. Eine Normalisierung der CRP-Werte brachte auch eine signifikant verbesserte endotheliale Funktion mit sich (Cleland u. a., 2000). TNF-alpha konnte als behindernder Mechanismus für die Vasodilation gezeigt werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass chronische Entzündungen mit einer reduzierten endogenen Verfügbarkeit von NO assoziiert ist, und das TNF-alpha in diesen Mechanismus verwickelt ist (Gao, Picchi & Zhang, 2010). Angesichts dieser Studie wird deutlich welcher Einfluss zwischen einer niedriggradigen Entzündung und kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Es existieren weitere Prozesse die Inflammation mit der endothelialen Dysfunktion verbinden. Diese sind jedoch nicht Ziel dieser Arbeit für weitere Informationen bietet Bautista (2003) eine sehr gute Zusammenfassung der Assoziationen.

Zhang u. Zhang (2009) weisen auf den Zusammenhang des inflammatorischen Prozess

der durch übermäßige Fetteinlagerungen ausgelöst wird und vaskulären Veränderungen hin. Die gegenseitige Beeinflussung von Adipozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Endothelzellen führt zur Sekretion von Zytokinen, Chemokinen und anderen Hormon-ähnlichen Stoffen, welche die vaskuläre Funktion über para- oder endokrine Weise manipulieren. So wird die endotheliale Dysfunktion auch durch Impulse ausgelöst, die aus dem gefäßnahen umliegenden adipösen Gewebe kommen. Niedriggradige Entzündungen und exzessiver oxidativer Stress sind laut Lee u. a. (2011) wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren. Steigende Evidenz zeigt, dass ein geschwächtes antioxidatives System zu exzessivem oxidativem Stress in kardiovaskulär relevanten Organen führt. Dies kann bis zu Zellschädigung oder hin zum Zelltod führen, welcher von dem Auftreten proinflammatorischer Zytokine begleitet wird. Lee u. a. zeigen, dass körperliche Aktivität die Expression zellulärer antioxidativer Systeme via den Nrf2/Keap1 Signalweg anregt und, dass dadurch kardiovaskulären Ereignissen vorgebeugt werden kann.

In einem Review wurde untersucht, welche Effekte Ausdauertraining auf die Verbesserung der endothelialen Dysfunktion hat. Vorneweg konnte der positive Nutzen von Ausdauertraining auf die endotheliale Dysfunktion und die Entzündung der Gefäßwand bestätigt werden. Die daran beteiligten Mechanismen sind vielfältig:

- Verbesserte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) und des antioxidativen Systems
- Reduktion proinflammatorischer Zytokine aus dem Fettgewebe, der Muskulatur und den Endothelzellen
- Erhöhung der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen (Ribeiro, Alves, Duarte Oliveira, 2010).

Lee u. a. (2011) zeigten im Tiermodell, dass körperliche Aktivität die endotheliale Funktion via einen Adiponectin-abhängigen sowie unabhängigen Signalweg verbessert. Ziccardi u. a. (2002) zeigten, dass Gewichtsverlust bei prämenopausalen Frauen die Gefäßadhäsion verringert sich günstig auf die endotheliale Funktion auswirkt. Diese wurde durch die Verringerung proinflammatorischer Zytokine meditiert.

8.2.2 Myokine und endotheliale Dysfunktion

Endotheliale Dysfunktion ist ein pathologischer Zustand, der von viszerale Fetteinlagerungen gefördert wird. Viszerale Fetteinlagerungen stören das physiologische Gleichgewicht von Adipozyten indem es zu Überexpression proinflammatorischer und zur Unterexpression antiinflammatorischer Zytokine kommt. Dies führt zur vermehrten Anfälligkeit

der Gefäße gegenüber entzündlichen Plaqueeinlagerungen (Ritchie & Connell, 2007).

Ein Zeichen für die gesteigerte Gefäßentzündung stellt das erhöht zirkulierende IL-6 dar. Dieses veranlasst die CRP-Expression welche mit verringerter NO-Synthese in Verbindung steht. Der NO-Signalweg wird dadurch gestört und das Gefäß verliert die Fähigkeit der Vasodilatation. Weiters verhindern AGEs, die durch Hyperglykämie entstehen eine physiologische Funktion der Endothelzellen (Hartge, Unger & Kintscher, 2007). Aus diesen Angaben kann entnommen werden, dass körperliche Aktivität gezielte präventive Effekte anbietet wie etwa die Senkung der Adiposekretion von Zytokinen und der daraus resultierende gesenkte Entzündungszustand in den Gefäßen.

Eine brasilianische Studie (Rios u. a., 2010) zeigte eine Verdoppelung des kardiovaskulären Risikos bei Trägern des IL-6-174 GG Polymorphismus. Innerhalb der kaukasischen Bevölkerung konnte keine Risikosteigerung beobachtet werden. Keine Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Isoformen wurde in einer tunesischen Population gefunden (Ghazouani u. a., 2010). In einer spanischen Population steht der CC-Genotyp mit erhöhten CRP-Werten bei steigendem BMI in Verbindung (Molerés u. a., 2009). Eine von Sie u. a. (2006) durchgeführte Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass der -174 Polymorphismus nicht als kardiovaskulärer Risikomarker für unter 55-Jährige herangezogen werden kann.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass -174 CC-Träger bei denen eine Gewebsversorgung durch einen operativen Eingriff erzielt wurde, postoperativ stärker von kardiovaskulären Ereignissen betroffen waren. FMD war signifikant niedriger in Patienten mit 174 CC im Vergleich zu den GC und GG-Genotypen (Stoica u. a., 2010).

Brull u. a. (2002) kommen in einer Studie mit ähnlichem Design zu einem konkurrierenden Ergebnis. 248 gesunde Probanden wurden mittels FMD (Flow mediated vasodilatation), welches eine Methode zur Evaluation des vaskulären Dilatationsvermögens darstellt, untersucht. Ziel war es, Assoziationen zwischen dem -174 Polymorphismus und der Endothelfunktion zu prüfen. Im Allgemeinen zeigte sich ein Trend hin zu einer besseren FMD für CC-Träger. Bei Männern konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen FMD und Genotyp errechnet werden. Zusätzlich konnte bei Männern gezeigt werden, dass Rauchen die FMD oder die endotheliale Funktion bei Trägern der -174 CC Variante beeinflusst.

Kuo u. a. (2008) fanden in Patienten mit stabiler Herzkrankheit eine um das 4,5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer komplexen Plaquesbildung wenn der IL-6 Serumwert > 5,8 ng / L und der CRP > 2,6 mg / L übersteigt. Hinsichtlich der Verteilung des -174

Polymorphismus stellten sie keine Unterschiede fest.

The Cardiovascular Risk in Young Finns Study erhob das kardiovaskuläre Risiko anhand einer Ultraschalluntersuchung um die Compliance der Aorta carotis festzustellen, weiters wurde der HDL Cholesterinwert erhoben. 2.228 Personen im Alter von 24 bis 39 Jahren wurden untersucht. Ziel war es festzustellen, ob sich die Isoformen des -174 Polymorphismus hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für kardiovaskuläre Erkrankungen unterscheiden. Das Ergebnis zeigt, dass die Compliance und der HDL-Cholesterinwert bei CC-Homozygoten am niedrigsten sind (Hulkkonen u. a., 2009).

IL-6 wurde als Prädiktor und unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten der endothelialen Dysfunktion beschrieben. An dieser Stelle wurde geprüft, ob die Studienergebnisse auf einen Einfluss verschiedener IL-6 Polymorphismen schließen lassen. Gefunden wurden Studien zum IL-6-174 Polymorphismus. Die vorliegenden Ergebnisse sind unterschiedlich und widersprechen sich teilweise in ihren Ergebnissen. Einschätzungen können deshalb nur unter Vorbehalt gemacht werden. Zwei Studien lassen auf einen Einfluss des -174 CC Genotyps auf die Gefäßmotorik schließen (Brull u. a., 2002; Hulkkonen u. a., 2009). In der einzig verfügbaren Metaanalyse konnte keine Assoziation entdeckt werden. Eine Studie machte auf geschlechtsspezifische Unterschied hinsichtlich der Auswirkungen des IL-6 Polymorphismus aufmerksam (Brull u. a., 2002) Die Datenlage ist angesichts der geringen Studienzahl aber dünn. Weitere Studien sind notwendig um die Evidenz zu prüfen.

Mehrere Studien haben eine mögliche Beteiligung von IL-8 an der Arteriosklerose untersucht. Das Zytokin tritt bei vaskulären Verletzungen auf. IL-8 Werte sind innerhalb fibröser Plaques signifikant erhöht, verglichen mit einer physiologischen Intima (Rus, Vlaicu Niculescu, 1996). Als Hauptquelle von IL-8 in atherosklerotischen Plaques wurden Makrophagen identifiziert (Apostolopoulos, Davenport & Tipping, 1996). Im Vergleich zu kultivierten Monozyten oder zu von Monozyten produzierten Makrophagen wurden hohe IL-8 Werte in arteriosklerotischen Schaumzellen gefunden (Liu, Hulten Wiklund, 1997). Neben der Produktion in Makrophagen, wird IL-8 von praktisch jeder zellulären Komponente der Gefäßwand produziert. Es wurde gezeigt, dass oxidiertes LDL die IL-8 Produktion induziert (N'Guessan u. a., 2009). Ryoo u. a. (2004) zeigten, dass vaskuläre glatte Muskelzellen ebenfalls eine Quelle von IL-8 darstellen. Weiters konnten sie zeigen, dass die vaskuläre glatte Muskulatur stimuliert durch LDL zu einer Erhöhung der IL-8 Transkriptionsrate führt. Yang u. a. (2004) konnten zeigen, dass TNF-alpha die IL-8 Expression auf RNS und Protein Ebene stimuliert. Im gleichen Experiment wurde die IL-8

Ausschüttung durch Aspirin verhindert, was darauf schließen lässt, dass ein therapeutischer Effekt für Aspirin im Zusammenhang mit Arteriosklerose besteht.

Henrichot u. a. (2005) untersuchten als erste die pathophysiologischen Auswirkungen des peripheren weißen adipösen Gewebes (pWAT). Darunter verstanden werden Fettdepots die in der Nähe von Gefäßwänden durch hyperkalorische Ernährung entstehen. Sie agieren als IL-8 Quelle, besonders an Orten in denen arteriosklerotische Vorgänge stattfinden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass pWAT durch die Ausschüttung von Chemokinen, chemotaktische Funktionen wahrnimmt die zur Übergewichts-bedingten Arteriosklerose führen können.

Inoue u. a. (2008) untersuchten den Serumwert von zehn Zytokinen als potentielle Marker für die stabile Herzkrankheit. Unabhängig von den anderen neun Zytokinen konnte IL-8 als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden. In der größten durchgeführten Fall-Kontrollstudie zeigten Herder u. a. (2006), dass die IL-8 Konzentration signifikant höher sind bei Patienten mit der koronaren Herzerkrankung als bei Gesunden.

Vagiati u. a. (2008) untersuchten die Auswirkungen der IL-8 Polymorphismen -251A/T und 781 C/T auf die kardiovaskuläre Erkrankung. Dazu wurde die Prävalenz der Polymorphismen in einer Gruppe von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und in gesunden Kontrollen ermittelt. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Allel- und Genotypverteilung der untersuchten Polymorphismen. Jedoch war der -251 AA Genotyp weniger verbreitet in Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Der stärkste Effekt wurde für die Kombination aus 251AA/-781 TT errechnet. Dies deutet auf die kardioprotektive Rolle der IL-8 Varianten 251AA/-781 TT hin.

Weitere Autoren weisen auf IL-8 als Marker für die Arteriosklerose bei Patienten ohne unmittelbare kardiovaskuläre Erkrankung hin. Kim u. a. (2006) zeigten, dass IL-8 mit Übergewichtsparametern wie dem BMI, Hüftumfang, HOMA-Index oder HDL-Cholesterin in Verbindung stehen. Daraus kann eine IL-8 basierte Verbindung zwischen Arteriosklerose und Übergewicht geschlossen werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass körperliche Aktivität die IL-8 Werte signifikant verringert. Dieser Effekt wurde bei Patienten mit diagnostiziertem metabolischen Syndrom nach einer Intervention die körperliche Aktivität umfasste dargestellt. Die Autoren wiesen darauf hin, dass der positive Effekt von der Unterdrückung des inflammatorischen Prozess stammt (Trøseid u. a., 2004). Die Senkung proinflammatorischer Zytokine reduziert die Arteriogenese (Apostolopoulos u. a., 1996).

Die Evidenz zur Beteiligung von IL-8 im Prozess der Arteriogenese ist hoch. Viele Studien

haben gezeigt, dass erhöhte Serum, Protein und mRNA IL-8 Werte entweder mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit arteriosklerotischen Vorgängen in Verbindung stehen. Weiters wurde auf den chemotaktischen Effekt von aus peripheren Fettdepots ausgeschütteten IL-8 hingewiesen. Zusätzlich korrespondieren IL-8 Werte mit metabolischen Parametern, die durch den antiinflammatorischen Effekt körperlicher Aktivität verbessert werden können. Eine Studie wies auf den kombinierten Einfluss der 251AA/-781 TT Promoter Polymorphismen hin.

Plasma BDNF korreliert mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren (Golden u. a., 2010). Manni u. a. (2005) zeigten, dass Patienten mit dem akuten koronaren Syndrom reduzierte BDNF-Plasmawerte aufweisen. Bei Patienten mit dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom konnte der BDNF Val66 Met Polymorphismus als modulierender Faktor festgestellt werden. Danach ist der 66Met nicht aber der 66Val Polymorphismus mit der Vasokonstriktion in dieser Krankheit involviert. Chen u. a. (2011) zeigten, dass die endotheliale Synthese von Stickstoffmonoxid die BDNF-Werte in Patienten mit Hirnschämien reguliert.

Niedere BDNF-Werte korrelieren mit metabolischen Störungen wie dem Übergewicht, Typ 2 Diabetes oder der Atherosklerose. Sornelli u. a. (2009) zeigten im Tiermodell, dass BDNF sowohl von braunen als auch von weißen adipösen Fettgewebe ausgeschüttet wird. Dies deutet auf eine para- und endokrine Rolle bei der Entstehung von kardiometabolischen Störungen hin. Bei diabetischen Mäusen reguliert BDNF den Glukose und Lipidstoffwechsel (Yamanaka, Itakura, Tsuchida, Nakagawa & Taiji, 2008). Mäuse bei denen BDNF Mängel gemessen werden, weisen eine hohe Ähnlichkeit auf mit Artverwandten die unter dem metabolischen Syndrom leiden.

Jiang u. a. (2009) fanden in einer chinesischen Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Allelhäufigkeit des BDNF Val66Met Polymorphismus in Patienten mit unstabiler Angina Pectoris. Bei Trägern des Met/Met Polymorphismus wurden niedrigere CRP-Werte gemessen. BDNF wird von atherosklerotischen koronaren Arterien, nicht aber von nicht-atherosklerotischen koronaren Arterien produziert. Die Autoren suggerierten, dass BDNF eine Rolle in der Regulierung der Gefäßentwicklung inne wohnen könnte. Wang u. a. (2010;2007) zeigten in zwei Experimenten, dass BDNF sowohl eine Rolle in der Energieaufnahme sowie im Energieverbrauch inne hat. Es agiert dabei unabhängig von Insulin oder Leptin. Eine kalorienreiche Ernährung die reich an Fett- und Kohlenhydraten ist, reduziert den BDNF Anteil im Hippocampus. Als Gegenmaßnahme wird körperliche Aktivität angeraten, da es wie bei übergewichtigen

Menschen die BDNF-Ausschüttung wieder erhöht (Chaldakov, Fiore, Hristova & Aloe, 2003).

Die reduzierte BDNF Expression und Verfügbarkeit scheint in engem Zusammenhang mit anderen metabolischen Störungen in der Übergewichtsproblematik zu stehen. Körperliche Aktivität und eine reduzierte Kalorienzufuhr sind probate Mittel um die BDNF-Ausschüttung wieder zu normalisieren. Der BDNF 66Met Polymorphismus hat möglicherweise einen Einfluss auf die Vasokonstriktion.

8.3 Krebserkrankungen

Krebs ist ein Ausdruck der für eine Gruppe von Erkrankungen gebräuchlich ist. Er ist gekennzeichnet durch unkontrolliertes Zellwachstum das zur Kompression, und zur Infasion von benachbartem gesundem Gewebe führt. Bösartige Krebszellen (Malignome) können durch den Kreislauf oder durch das Lymphsystem in periphere Organe wandern und dort bösartige Neubildungen (Metastasen) verursachen. Die Entstehung und Manifestation einer Krebserkrankung ist ein mehrjähriger Prozess, der zahlreiche Ereignisse beinhaltet. Grundlegend für die Entstehung sind Veränderungen in der DNS einzelner Zellen, die aufgrund vieler Gründe auftreten können. Dazu siehe Kapitel 2.2. Es folgen weitere somatische Veränderungen, die zu genetischer Instabilität, besonders in soliden Tumoren führen. Die Reichweite und das Gefahrenpotenzial hängt vom Krebsart und den Umwelteinflüssen ab (Willard & Ginsburg, 2008, S 810).

Über die letzten drei Dekaden wurden große Bemühungen unternommen, verschiedene mit Krebs in Zusammenhang stehende Gene zu kategorisieren. Einbezogen wurden Gene die während der Initiierung, der Entwicklung der Reifung und der Metastasierung beteiligt sind. Das bekannteste Krebs Gen ist das Breast Cancer 1 (BRCA1). Es wirkt als Tumorsuppressor, kommt es innerhalb des Gens zu einer Mutation welche eine Funktionsstörung nach sich zieht, wird das Risiko an mehreren Krebsarten zu erkranken erhöht (K.-D. Yu u. a., 2009). Symptome für Krebs hängen vom Typ und vom Ort der Erkrankung ab. Gemeinsame Merkmale unterschiedlicher Erkrankungen sind Gewichtsverlust, Verlust an Muskelmasse und die daraus resultierende Abnahme körperlicher Fitness.

In Österreich erkranken jährlich 28000 Menschen an Krebs. Untersuchungen zeigten, dass einige Formen von Krebs häufiger in übergewichtigen Personen als in Personen mit einem normalen Körpergewicht vorkommen (Payer, Jackuliak & Nagyová, 2010). Weiters konnte gezeigt werden, dass Gewichtszunahme mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden ist (Bassett u. a., 2010).

8.3.1 Brustkrebs

Brustkrebs ist die am häufigsten auftretende Krebsart bei Frauen. In Österreich sind etwa 4.800 Frauen davon betroffen. Dabei ist festzustellen, dass die Rate der Neuerkrankungen innerhalb der letzten Dekade um 14 Prozent rückläufig ist. Ein Grund dafür sind die Vorsorgeuntersuchungen, die seit 1.991 fast doppelt so oft in Anspruch genommen werden (Statistik Österreich, 2008). Die häufigste Form der Brustkrebserkrankung tritt im Laufe oder nach der Menopause auf. Daher sind Frauen ab 35 Jahren unvergleichbar stärker von dieser Erkrankung betroffen. Risikofaktor für den postmenopausalen Brustkrebs ist neben einer Hormonbehandlungen im Laufe der Menopause auch fehlende körperliche Aktivität (Friedenreich & Orenstein, 2002).

Bei Naturvölkern zeigt sich diese Krankheit weit seltener. Verantwortlich dafür ist die geringere Östrogenproduktion denen Frauen aus diesem kulturellen Hintergrund ausgesetzt sind. Sie resultiert aus einer Kombination von körperlicher Bewegung und einer hypokalorischen Ernährung und andererseits aus einem Schutzmechanismus des Körpers. Dieser Schutzmechanismus ist dafür verantwortlich, dass in Zeiten des Hungers oder bei starker körperlicher Belastung weniger Geschlechtshormone produziert werden. Dadurch bleibt der Eisprung aus und Schwangerschaften können nicht zustande kommen. Im Vergleich zu Frauen der westlichen Staaten tritt ihre Geschlechtsreife später auf. Die sich daraus ergebende geringere Östrogenbelastung senkt das Erkrankungsrisiko. Im Gegensatz dazu werden Mädchen in den Industriestaaten immer früher geschlechtsreif. Sie durchlaufen in ihrem Leben 400 Menstruationszyklen. Bei Frauen der Naturvölker sind es gerade 150. Je öfters eine Frau menstruiert, desto länger zirkuliert das Hormon Östrogen in ihrem Blut. Damit steigt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken an (Yaghjian & Colditz, 2011). Macciò u. a. zeigten, dass BMI, Leptin und IL-6 mit dem hormonabhängigen postmenopausalen Brustkrebs assoziiert sind. (2010)

Epidemiologische Studien zeigen, dass das individuelle Risiko an Brustkrebs zu erkranken beim Vorliegen chronischer Entzündung erhöht ist. Mantovani (2008) beschreiben zwei mögliche Kausalbeziehungen die den Zusammenhang auslösen. Den intrinsischen und den extrinsischen Weg. Der intrinsische Weg wird durch genetische Mutationen eingeleitet der den Weg für bösartige Neubildungen, oder etwa die Inaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen bewirkt. Zellen die auf diese Weise transformiert wurden, erzeugen entzündliche Mediatoren, die ihrerseits ein Entzündungsumfeld schaffen, obwohl kein klassischer Grund für eine Entzündung vorliegt. Von extrinscher Beeinflussung spricht Mantovani wenn vorliegende Entzündungen in bestimmten Organen das Risiko an Brust – oder Dickdarmkrebs erhöhen. Beide Signalwege lösen Transkriptionsfaktoren aus, welche die Produktion von

Entzündungsmediatoren anregen. Diese Zytokine aktivieren weitere Transkriptionsfaktoren in den entzündeten Tumorzellen welche die Bildung eines kanzerogenen-entzündlichen Milieus zusätzlich vorantreiben.

Eine weitere Unterscheidung lässt sich hinsichtlich exogener oder endogener Schädigungen treffen. Endogene Schädigungen, also innerhalb des Zellgewebes stattfindende Störungen, können durch oxidativen Stress verursacht werden. Oxidativer Stress tritt als Nebenprodukt grundsätzlich normal ablaufender Stoffwechselprozesse auf. Diese Nebenprodukte werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) genannt. Sie werden im physiologischen Zustand von Enzymen die für die Gesundheit von Proteinen, Lipiden und der DNS verantwortlich sind, abtransportiert. Enzyme dieser Art sind im Zytoplasma und in den Mitochondrien der Zellen angesiedelt. Exogene Schädigungen die ihre Wirkung durch ROS meditieren sind etwas das Rauchen, ionisierte Strahlung, Umweltverschmutzungen oder Infektionen. Anhaltende Einwirkung von ROS führt zu Störungen des pro- und antiinflammatorischen Gleichgewichts in intakten Zellen (Lithgow & Covington, 2005).

In einer Tierstudie wurde der Frage nachgegangen ob Entzündungen alleine genug sind um Krebs auszulösen. Mäuse die eine durch Interleukin-10 Mangel verursachte Darmentzündung hatten, waren vier bis fünf mal häufiger von DNS-Mutationen betroffen als ihre gesunden Kollegen. Die Autoren resümierten, dass chronisch entzündetes Gewebe die Entstehung von Tumoren unterstützt (Sato, 2005).

Um die Wirkung des pathologischen Mikroumgebung auf das karzinogene Wachstum von Zellen zu untersuchen wurde Hühnern das Rous-Sarkom-Virus injiziert. Untersucht wurde wo bösartige Tumore entstehen würden. Sie bildeten sich ausschließlich in dem zuvor durch die Injektion verletzte Gewebe, obwohl das Virus auch im Gefäßkreislauf zirkulierte. Die Autoren schlossen daraus, dass das beschädigte Gewebe eine Mikroumgebung darstellt, welche das Wachstum metastatischer Zellen begünstigt. In einer weiteren Phase desselben Experimentes sollte erforscht werden ob entzündetes Gewebe generell anfällig für die Bildung von Metastasen sei. Dazu wurden den Hühnern neue Wunden zugefügt. Die These wurde durch das Experiment unterstützt, da sich bösartige Neubildungen wie angenommen häufiger in entzündetem Gewebe formierten (Lithgow & Covington, 2005).

Folgestudien zeigten, dass Tumorzellen im Brustgewebe die Entzündungskaskade auslösen. Genauer sind es Veränderungen in der Bindegewebsschicht der Brust, in welchen diese Veränderungen stattfinden. Bei diesem Vorgang werden normale

bindegewebliche Fibroblasten durch karzinom-assoziierte Fibroblasten ersetzt, was zu einer Zunahme der Zytokinproduktion und einer vermehrten Leukozytenrekrutierung in diese Areale führt (Barth, Ebrahimsade, Ramaswamy & Moll, 2002). Sansone u. a. (2007) zeigten, dass IL-6 selbst die mRNA IL-6 Produktion anregt und so in den inflammatorischen Kreis führt.

Evidenz aus Kohorten- und Fall-Kontroll Studien zeigen, dass körperliche Aktivität das Krebsrisiko senkt (Thune & Furberg, 2001). Eine Metaanalyse von Friedenreich zeigt eine 25-prozentige Risikoreduktion bei Frauen die als aktiv eingestuft wurden im Vergleich zu jenen die als am wenigsten aktiv klassifiziert wurden. Die stärksten Effekte wurden bei regelmäßiger sportlicher Freizeitgestaltung, Sport nach der Menopause und hinsichtlich der Regelmäßigkeit der Sportausübung gefunden. Sport bei moderater bis hoher Intensität brachte den größten Effekt.

Weitere Evidenz für den positiven Effekt körperlicher Aktivität konnte bei Frauen mit Normalgewicht, ohne familiär bedingten Brustkrebs und bei Frauen gefunden werden die zumindest ein Kind geboren haben (Friedenreich, 2011). Für den protektiven Effekt körperlicher Aktivität dürften mehrere Signalwege in Frage kommen. Die darunter liegenden biologischen Mechanismen sind aber unklar. Laut einer Hypothese resultiert der Schutz direkt aus der Unterdrückung körpereigener Hormone oder indirekt indem Übergewicht vorgebeugt wird (Monninkhof, Peeters & Schuit, 2007).

Dass körperlich Aktive eine geringe Wahrscheinlichkeit aufweisen an verschiedenen Krebsformen zu erkranken, zeigt eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse (Winzer, Whiteman, Reeves & Paratz, 2011). Sie beinhaltete 383 Publikationen im Zeitraum von 1980 bis 2010. Berücksichtigt wurden Interventionsstudien bei denen die Probanden entweder Krebsüberlebende oder Individuen mit zumindest zwei Risikofaktoren aufwiesen und ein zumindest vierwöchiges körperliches Training absolvierten. Dabei konnte festgestellt werden, dass Training einen kleinen bis mittleren Beitrag zur Verbesserung von Blutbiomarkern hatte, die mit Brust- oder Dickdarmkrebs einhergehen. Verglichen mit Inaktiven wiesen Aktive die zwei bis drei Stunden wöchentlich bei einer Intensität von mehr als neun MET-Einheiten trainieren, eine Risikoreduktion um 40 bis 67 Prozent auf. Eine weitere Metaanalyse umfasst alle Kohorten- und Fall-Kontroll Studien die bis im Februar 2006 entweder das Gesamtausmaß körperlicher Aktivität oder zumindest den Sport in der Freizeit zusammen mit dem Auftreten von Brustkrebs erhoben hatten (Monninkhof, Elias, u. a., 2007). 29 Studien zeigten eine starke Korrelation zwischen dem Ausmaß körperlicher Aktivität und dem Vorkommen des postmenopausalen Brustkrebs.

Über die Studien verteilt ergab sich eine durchschnittliche Risikoreduktion von 15 bis 20 Prozent. Ferner ergab eine Trendanalyse, dass jede Stunde körperlicher Aktivität pro Woche das Brustkrebsrisiko um 6 Prozent verringert.

Pakiz u. a. (2011) untersuchen den Einfluss eines Gewichtsverlustprogramms auf Inflammationsmarker bei übergewichtigen Brustkrebs-Überlebenden. Dazu wurde ein 16-wöchiges Interventionsprogramm durchgeführt bei dem die Ausgangs und Endwerte von IL-6 und TNF-alpha verglichen wurden. Es konnten eine schwache Downregulierung der IL-6 und TNF-alpha Werte in der Interventionsgruppe beobachtet werden.

IL-6 und TNF spielen eine Schlüsselrollen in der Östrogenregulierung bei älteren Frauen. In einer Untersuchung wurde geprüft, ob Mutationen in den beiden Genen IL-6 und TNF-alpha das Risiko für Brustkrebs verändern. Dazu wurde der IL-6 Polymorphismus 461 C>T untersucht. In der höchsten Altergruppe konnte ein Zusammenhang mit der Anzahl der C Allele gezeigt werden (OR=1,8). Darüber hinaus konnte keine generelle Verbindung mit diesem Polymorphismus und Brustkrebs gezeigt werden (Madeleine u. a., 2011). Für den prominenten -174 Polymorphismus konnte ebenfalls keine Verbindung gezeigt werden. Probandinnen waren postmenopausale Frauen (González-Zuloeta Ladd u. a., 2006). Auch in einer mehrere Zytokine umfassenden Metaanalyse fanden Balasubramanian u. a. (2006) keinen Nachweis einer Risikobeeinflussung. Dasselbe Ergebnis zeigt sich in postmenopausalen Frauen. Hier konnte der Nachweis für eine Wirkung des IL-6 G-174 C nicht erbracht werden. In einer 25706 Fällen umfassenden epidemiologischen Untersuchung kamen Yu u. a. (2009) zu dem Schluss dass keine der untersuchten IL-6 Polymorphismen einen nennenswerten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko ausübt.

Hinsichtlich des IL-8-251A>T Polymorphismus wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen dem Polymorphismus und der Entstehung von Brustkrebs sichtbar wird. Insgesamt wurden sechs Studien mit 1880 Brustkrebsfällen und 2013 Kontrollen verglichen. Es konnte zwar keine signifikante Korrelation mit Krebs nachgewiesen werden, doch zeigte sich, dass Afrikaner häufiger Träger einer weiteren IL-8 Isoform sind, welche weit weniger (OR= 0,54) von Brustkrebs getroffen sind (Huang u. a.,2011). In einer Metaanalyse von Gao et. (2010) wurden 45 Fall-Kontroll Studien mit einer gesamten Probandenzahl von 14.876 Fällen und 18465 Kontrollen untersucht. Hinsichtlich des 251 A/T Polymorphismus konnte ein leichter Unterschied hinsichtlich des Entstehungsorts der Studien gezeigt werden. Populationsstudien wiesen ein geringeres Brustkrebsrisiko auf

als Studien die in Spitälern durchgeführt wurden.

Vanecke u. a. zeigten, dass BDNF das Überleben von Brutkrebszellen fördert. Eine Anti – BDNF Behandlung führte bei Mäusen zu einer Inhibition des Tumorwachstum der über eine gesteigerte Apoptose vermittelt wird. Danach könnte BDNF als mögliches Ziel anvisiert werden um das Tumorwachstum zu stören (Vanhecke u. a., 2011)

Zytokine wie Interleukin-6 und auch IL-8 haben beide einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Diese Zytokine spielen eine Rolle in der Verbindung zwischen einem chronisch entzündeten Milieu und der Entwicklung von Krebszellen. Dies hat zu einer neuen Forschungsrichtung in der Suche nach dem Mechanismen von Brustkrebs. IL-6 spielt bei der Proliferation und innerhalb der Metastasierung der Krankheit eine Rolle. Hinsichtlich der IL-6 Polymorphismen ist die Beweislage sehr dünn für einen Zusammenhang. Einzelne Untersuchungen fanden einen Zusammenhang zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Promoterregion des IL-6 Gens, dies wurde aber durch groß angelegte epidemiologische Studien widerlegt. Der IL-8 -251 T Polymorphismus hat protektive Effekte in einer afrikanischen Population. Anti-BDNF Therapien verbessern die Apoptose in Tumorzellen. Für die Brustkrebsprävention können die Richtlinien des American College of Sports Medicine (ACSM) herangezogen werden. Die ACSM empfiehlt 30 Minuten moderater körperlicher Aktivität pro Tag an mindestens fünf Tagen in der Woche. Saltin und Pedersen (2006) weisen darauf hin, dass zwar keine Evidenz für einen positiven Effekt körperlicher Aktivität hinsichtlich der Pathogenese von Brustkrebs gefunden werden kann, dass diese aber spezifische Symptome, den physischen Zustand und die Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

8.3.2 Dickdarmkrebs

Dickdarmkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern. 2008 starben weltweit 320.000 Patienten, das sind zehn Prozent aller Krebstoten. Bei Frauen ist es nach Brustkrebs die zweithäufigste Form. Alleine daran starben 288.000 Frauen. Dabei kann ein leicht erhöhtes Vorkommen in entwickelten Regionen festgestellt werden. In Europa starben 2008 insgesamt 148.000 Menschen an Darmkrebs (WHO, 2010). 2008 starben in Österreich 2.241. Die Sterblichkeit aufgrund von Dickdarmkrebs sank jedoch in den letzten 20 Jahren, was ein Indiz für die Sinnhaftigkeit von Dickdarm-Früherkennungsscreenings ist. Die Zahl der Neuerkrankungen belief sich 2008 auf 4461 Personen, das sind knapp 13 Prozent aller Neuerkrankungen (Statistik Austria, 2008).

Unter dem Begriff Dickdarmkrebs (CRC) oder Colonkarzinom werden bösartige Tumoren verstanden, die sich aus den Drüsenzellen der Darmschleimhaut bilden. Zu Beginn der Neoplasie werden erste Veränderungen in der Epithelschicht erkannt. Solange kein Eindringen in die Darmschleimhaut festgestellt wurde, wird noch nicht von Krebs gesprochen. Die Entwicklung beginnt mit der Polypenbildung geht über die Zellveränderung hin zum Karzinom. Dieser Prozess kann zehn bis fünfzehn Jahre dauern. Metastasen treten nicht wie häufig bei anderen Krebsformen in der Lunge, sondern in der Leber in der Lunge und in den Lymphknoten auf. Das Alter ist ein großer nicht beeinflussbarer Risikofaktor für die Entstehung. Erkannte Darmpolypen können als frühes Warnzeichen gesehen werden. Genetische Faktoren spielen beim erblichen Dickdarmkrebs eine wesentliche Rolle. Angehörige von Dickdarmkrebspatienten sollten sich regelmäßigen Darmspiegelungen unterziehen (Allescher, 2004, S 105 f.).

Larsson und Wolk (2007) evaluierten den Zusammenhang von Übergewicht und dem Dickdarmrisiko. Weiters wurde getestet, ob sich BMI, Taillenumfang und Taille-Hüft Verhältnis hinsichtlich der Risikovorhersagen unterscheiden. Eine Zunahme des BMI um fünf Punkte ist assoziiert mit einem 30-prozentigen Risikoanstieg bei Männern und einem 12-prozentigen bei Frauen. Taillenumfang und Taille-Hüft Verhältnis sind ebenfalls mit Dickdarmkrebs assoziiert. Eine Zunahme des Taille-Hüft Verhältnis um 0.1 Prozentpunkte bringt bei Männern eine Risikosteigerung von 43 Prozent mit sich. Dieser Effekt konnte abgeschwächt auch bei Frauen beobachtet werden. 10 cm mehr Taillenumfang bedeuten laut Studienergebnis ein um 33 Prozent gesteigertes Risiko. Aus diesen verschiedenen Messmethoden geht die Bestimmung des Taillen-Hüft Verhältnis als bester Prädiktor für Dickdarmkrebs hervor. Diese Methode bestimmt die abdominale Adipositas, welcher wie bereits beschrieben, ein Risikofaktor für zahlreiche metabolische Störungen ist.

Der Darm wirkt als Kommunikator zwischen Umweltfaktoren und dem Immunsystem. Spezielle Zellen (M-Zellen) entscheiden ob, bestimmte Stoffe aufgenommen oder abgestoßen werden. Metabolischen Störungen wie etwa Übergewicht und Insulinresistenz führen zu einer gestörten Koordination von Aktivierungs- und Ruhemechanismen des Immunsystems (Grashoff, 2007). Das Immunsystem reagiert darauf mit der unkontrollierten Ausschüttung von Entzündungsparametern, die chronische Darmerkrankungen wie etwa Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hervorrufen können. Fantini und Pallone (2008) suggerieren, dass eine proportionale Beziehung zwischen den Jahren der chronischen Erkrankung und dem Darmkrebsrisiko besteht. In diesen Zuständen kann das Immunsystem nicht mehr zwischen guten und schadhafte Bakterien unterscheiden und die Entzündung wird durch Bakterien forciert (Haller, 2008).

Die Theorie, wonach Entzündungen die Quelle für Tumoren darstellen wurde im 19. Jahrhundert von Virchow aufgestellt. Die Mechanismen hierfür involvieren auch Interleukin-6. Innerhalb einer chronischen Entzündung werden Entzündungszellen an den Ort ausgesendet an der Entzündung stattfindet, sie vermehren sich und differenzieren. Dabei sind sie vor dem programmierten Zelltod, der Apoptose, geschützt. Die Apoptose kontrolliert die Entzündungsreaktion, bei chronischen Entzündungen ist diese Funktion aber durch die Beteiligung des NF- κ B Signalweges gestört. Dieser Signalweg bewirkt die Umgehung der Apoptose, die Desensibilisierung gegenüber wachstumshemmenden Signalen und führt so zu ungebremstem Wachstum, welches mit der Gewebeinvasion und der Metastasierung einhergeht. Interleukin-6 ist ein Wachstumsfaktor der durch NF- κ B aktiviert wird und der Apoptose entgegenwirkt. Dabei benützt IL6 den STAT3 Transkriptionsfaktor, für den Evidenz an der Beteiligung einiger verschiedener Krebsformen besteht. Methoden zur Blockierung von STAT3 werden derzeit erforscht (Haura, Turkson & Jove, 2005).

In einem Tiermodell (Atreya u. a., 2000) wurde die Krebsbildung durch die Inhibierung der IL-6 Signalwege bewirkt. Proben menschlicher Tumorerkrankungen ergaben, dass Darmkrebspatienten niedrigere IL6-Rezeptorwerte aufweisen als Patienten mit entzündetem Darm (Becker u. a., 2004). Da Patienten mit Darmkrebs erhöhte IL-6 Werte zeigen im Gegensatz dazu aber niedrige IL-6 Rezeptorwerte kann darauf geschlossen werden, dass IL-6 seine Wirkung eher über IL-6 trans-signaling als über den klassischen Signalweg entfaltet. Im Darmkrebs-Mausmodell brachte eine IL-6 Rezeptor Antagonist eine wesentliche Verlangsamung des Tumorwachstums nicht aber der eine Reduzierung der Zahl der Tumoren die entstanden. Dies deutet darauf hin, dass die Wirkung von IL-6 auf Tumoren im Bereich der Proliferation und der Entwicklung nicht aber in der Tumorentstehung zu finden ist (Naugler & Karin, 2008).

Die Evidenz für einen positiven Effekt körperlicher Aktivität und Krebs ist für Brustkrebs und Dickdarmkrebs am stärksten (Friedenreich & Orenstein, 2002). Eine Metaanalyse von Thune und Furberg (2001) zeigte, dass bei 48 Studien mit insgesamt 40.674 untersuchten Fällen von Dickdarmkrebs ein Zusammenhang mit körperlicher Aktivität in beiden Geschlechtern erkennbar war. Eine Dosis-Wirkung Beziehung lies sich vor allem dann nachweisen, wenn die Probanden angaben moderater körperlicher Aktivität nachzugehen, was einem Äquivalent von über 4,5 metabolischen Einheiten gleichkommt. Die Autoren weisen darauf hin, dass dieser Effekt abhängig vom Alter der Diagnose, dem Status der Menopause und anderen Faktoren ist.

In einer anderen Metaanalyse aus dem Jahr 2009 wurde der größte Unterschied ebenfalls zwischen den sehr aktiven und den inaktiven Gruppen gefunden. Die am stärksten Aktiven waren ein Viertel weniger von Dickdarmkrebs betroffen, als jene die als Inaktiv klassifiziert waren. Dabei konnte kein Unterschied hinsichtlich der Art der Aktivität gefunden werden. Während des Berufes ausgeübte Aktivität war in gleichem Maße krebsverhindernd wie Bewegung in der Freizeit (Wolin, Yan, Colditz & I.-M. Lee, 2009).

Myokine und Dickdarmkrebs

Landi u. a. (2003) fanden eine Verbindung zwischen IL-6 -174 G>C, IL8 -251T>A und CRC. Der IL8-251A Genotyp verringert das Risiko (OR= 0.70) wohingegen IL6-174C das Risiko erhöht (OR=1.53).

Theodoropoulos u. a. (2006) untersuchten den IL-6 (-174G>C) und den IL-8 (-251T>A), Polymorphismus und deren Risiko für Dickdarmkrebs. Die IL-6 -174G, Variante war assoziiert mit erhöhtem Risiko für CRC (OR = 1.77). Kein Effekt wurde für den IL-8 Polymorphismus beschrieben. In einer Studie von Slattery u. a. (2007) wurden verschiedene IL6 Polymorphismen auf ihre Assoziation mit Dickdarmkrebs untersucht. Zusätzlich wurde getestet, ob der entzündungshemmende Effekt von Aspirin einen Einfluss auf die Assoziation hat. Es konnte gezeigt werden, dass die IL-6 Polymorphismen G-174 C und -635C>G beide mit einem reduzierten Dickdarmkrebsrisiko einhergehen. Der kombinierte GG -174 und C-635 Genotyp bringt eine Risikoreduktion um 24 Prozent (OR=0,76). Das geringste Risiko wurde bei jenen gefunden, die in beiden Polymorphismen ein C Allel trugen und Aspirin einnahmen.

Bessler und Djaldetti (2010) testeten die Hypothese wonach menschliche Dickdarmkrebszellen IL-6, IL-10 und andere Entzündungsmediatoren produzierten dafür wurden HAT-29 und RKO Krebszelllinien verwendet und mit peripheren Monozyten 24 Stunden inkubiert. Ein verändertes Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen war die Folge. Daraus schlossen die Autoren, dass Tumorzellen die Entzündungsreaktion fördern was ein Mechanismus für den Verlauf der Dickdarmkrebserkrankung ist.

Cao u. a. (2010) zeigten in einem neuen Tierexperiment, dass sich eine Umgebung die charakterisiert durch einen großzügigen Lebensraum, körperliche Aktivität und soziale Interaktionen ist auf die Hirnstruktur und die Hirnfunktion auswirkt. Ein solches Umfeld erhöhte die BDNF-Plasmawerte und führt so zu einer Inhibition des Tumorwachstums. Wird BDNF geblockt verschwindet dieser Effekt. BDNF senkt die Leptinproduktion in Adipozyten über die sympatho-adipozyte Achse. Die Senkung von Leptin vermittelt die

Antikrebs-Wirkung von BDNF.

Es konnte gezeigt werden, dass der IL-6 Polymorphismus -174 einen Einfluss auf das Darmkrebsrisiko hat. Träger des C-Allels weisen ein geringeres genetisches Risikoprofil auf als Träger der G-Variante. Zusätzlich weist ein Ergebnis darauf hin, dass auch der -635C>G Polymorphismus eine protektive Wirkung hat. Hinsichtlich des IL-8 Polymorphismus -251 widersprechen sich die beiden vorliegenden Ergebnisse. Eine Studie beschreibt einen mäßigen Effekt, während keine Wirkung in der anderen Studie gefunden werden konnte.

BDNF senkte die Leptinproduktion in Fettzellen bei Mäusen die in einem großzügig gestalteten Lebensraum hausten. Daraus kann geschlossen werden, dass auch für den Menschen ein Lebensraum mit körperlicher Aktivität, und sozialen Interaktionen das Tumorwachstum hemmen könnte.

8.4 Erkrankungen der kognitiven Fähigkeiten

8.4.1 Alzheimer Demenz

Demenz ist ein klinisches Syndrom, dass sich als voranschreitende kognitive Beeinträchtigung, speziell in den Bereichen Gedächtnis, Urteils- und Entscheidungsvermögen, Aufmerksamkeit bei der Kommunikation mit anderen, Orientierung in der familiären Umgebung und in der Sprache ausdrückt (Dugu, Neugroschl, Sewell & Marin, 2003). Dabei stellt Demenz keine spezifische Erkrankung dar, sondern ist der Überbegriff für kognitive Verlust, die mit verschiedenen Demenzformen wie der Alzheimer-Demenz, oder der vaskulären Demenz einhergehen.

Alzheimer ist eine progressive Störung die mit den Symptomen der Demenz in Verbindung steht. Es kommt zu Ablagerungen von Eiweiß-Plaques im Gehirn. Diese Ablagerungen bestehen aus falsch gefalteten Beta-Amyloid. Zusätzlich symptomatisch für diese Erkrankung ist die Anlagerung von Neurofibrillen in die Neuronen. Damit einher geht der kontinuierliche Verlust von Nervenzellen und Nervenkontaktzellen (Förstl, Bickel & Kurz, 1999, S.4). Aktuelle Untersuchungen gehen davon aus, dass Beta-Amyloid nicht im Gehirn abgelagert, sondern langsamer abgebaut wird. In einer Studie mit einer allerdings kleinen Probandenanzahl von 24 Teilnehmenden, kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass der Abbau von Beta Amyloid bei Alzheimerpatienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe um 30 Prozent verlangsamt ist. Derzeit klären Ballard u. a. (2011) wie dieser Abbauprozess im Gehirn genau abläuft.

Der größte Risikofaktor für Alzheimer ist das Alter. Der Anteil der Betroffenen steigt proportional mit dem Alter an, ein ernstzunehmendes Problem in Anbetracht der Tatsache, dass die Bevölkerung insgesamt altert. So stieg der Anteil der über 65 Jährigen von fünf auf zwölf Prozent und der Anteil der über 85 Jährigen hat sich von 0,2 Prozent auf 0,8 Prozent sogar vervierfacht (Statistik Austria, 2008). 95 bis 98 Prozent aller Formen der Demenz entstehen nach dem 65. Lebensjahr. Dieses Alter wird oft zur Unterscheidung zwischen der frühen und der späten Form der Erkrankung herangezogen. Die Frühform ist selten und weist eine Inzidenzrate von zwei bis fünf Betroffenen pro 1000 Personen pro Jahr auf, wohingegen die Erkrankungsrate der über 65 Jährigen bei 20 pro 1000 Personen liegt. Mit steigendem Alter erhöht sich diese Rate. So berichten Dugue u. a. von 84 aus 1000 Betroffenen bei über 90 Jährigen (Kukull & Ganguli, 2000).

Neben dem Alter spielt das Geschlecht eine Rolle. Frauen sind öfters von der Erkrankung betroffen als Männer. Gao u. a. (1998) geben eine relative Risikosteigerung von 1,56 im Vergleich zu Männern an. Männer sind dagegen öfters von der vaskulären Demenz, der zweithäufigsten Form der Demenz betroffen. Sie wird durch Durchblutungsstörungen im Gehirn ausgelöst. Weiters konnte gezeigt werden, dass Alkoholkonsum, Rauchen und Übergewicht unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von Alzheimer sind (Förstl u. a., 1999, S.20 ff.). Eine japanische Studie mit 60 Fällen identifizierte psychosoziale Inaktivität, körperliche Inaktivität, Kopfverletzungen, Zahnverlust und ein niedriges Bildungsniveau als signifikante Risikofaktoren (Kondo, Niino & Shido, 1994).

Bei der Bestimmung der Prävalenz muss auf die unterschiedlichen Stadien der Erkrankung acht gegeben werden. Diese reichen von leichten bis hin zu schweren kognitiven Störungen.

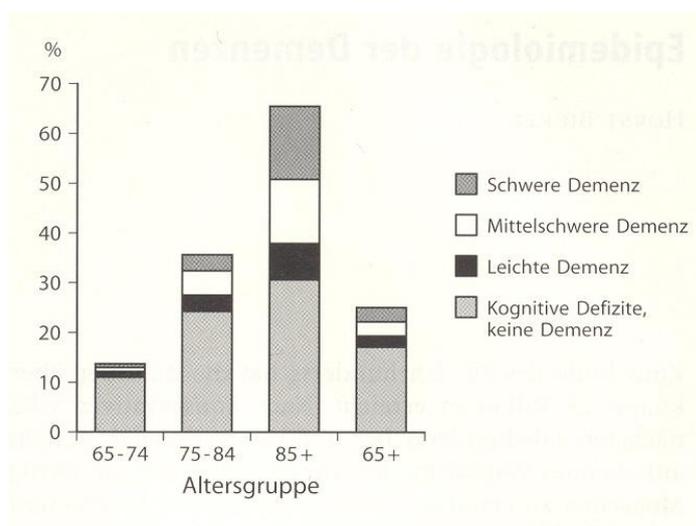


Abbildung 4: Prävalenz der Alzheimer-Demenz mit unterschiedlichen Schweregraden (Graham u. a., 1997 zit. in Förstl u. a., 1999, S.10;)

In Österreich ist die Alzheimer-Demenz der Pflegegrund Nummer eins. 100.000 Menschen sind davon betroffen. Diese Zahl könnte sich bis 2050 auf 190.000 erhöhen (Statistik Austria, 2008).

Etwa fünf bis sieben Prozent aller Alzheimer-Fälle haben einen frühen Ursprung, also vor dem 65. Lebensjahr. Unter diesen Frühformen, sind etwa ein sechstel autosomal dominant vererbt, während weitere 40 Prozent einen familiären Zusammenhang aufweisen, ohne dass eine Verbindung mit den klassischen mendelschen Regeln nachgewiesen konnte. Auch wenn mehrere Familienmitglieder von Alzheimer betroffen sind, fehlt bis dato der Nachweis für Biomarker die eine familiäre Vererbung zeigen könnten. Genetische Zusammenhänge konnten für die vierte Form des ApoE Gens gefunden werden. Die Häufigkeit für diese Isoform liegt bei 10 Prozent in der gesunden Bevölkerung, aber bei 30 Prozent bei Alzheimer-Patienten. Das Vorliegen eines Allels der 4. Form des ApoE Gens erhöht das Erkrankungsrisiko um das dreifache, bei Homozygotie um das achtfache. Dieser Effekt wurde in Populationen europäischer und asiatischer Abstammung nachgewiesen (Corder u. a., 1993). Welche Rolle das ApoE-Gen innerhalb des neurodegenerativen Prozesses spielt, muss noch geklärt werden. Da das ApoE-weder eine notwendige noch ausreichende Voraussetzung für das Auftreten der Erkrankung ist, kann es nicht für prognostische Aussagen herangezogen werden.

Eine Vielzahl von Primärerkrankungen begünstigt die Entstehung von Alzheimer im Alter. Dabei spielen verschiedene Mechanismen wie inflammatorische Zytokine oder oxidativer Stress eine Rolle. Zahlreiche Studien zeigen erhöhte Zytokin- und Chemokine-Werte im Alzheimer-Gehirn. Es konnte gezeigt werden, dass anti-inflammatorische Medikamente die Progression der Alzheimer verzögern konnten (Lee, Han, Nam Oh & Hong, 2010).

Körperliche Inaktivität und Übergewicht beeinflussen Alzheimer durch die Effekte auf Bluthochdruck, Insulinwirkung und Entzündung. Die Amyloid-Beta Plaquesbildung wird durch eine gestörte Insulinwirkung oder Typ 2 Diabetes erhöht (Haan, 2006). Dies legt den Schluss nahe, dass auch das metabolische Syndrom an der Entstehung von Alzheimer involviert ist. Verglichen mit gleichaltrigen Kontrollen wurde das metabolische Syndrom siebenmal häufiger in Alzheimer-Patienten diagnostiziert (García-Lara, Aguilar-Navarro, Gutiérrez-Robledo & Avila-Funes, 2010).

Regelmäßige körperliche Aktivität erhöht die Widerstandsfähigkeit von Gewebe und Zellen gegenüber ROS, fördert die Neubildung kleiner Blutgefäße, erhöht den Energiestoffwechsel und die Synthese von Neurotrophin. Neurotrophine bewirken die zielgerichtete Verbindung unter Nervenzellen. Weiters wird das Gedächtnis und die

Plastizität des Gehirns verbessert (Radak u. a., 2010).

Die positive Wirkung körperlicher Aktivität auf Alzheimer ist unumstritten. Um die Beweislage abzusichern, laufen derzeit zwei groß angelegte Studien, welche die Mechanismen für die Verbesserung der Alzheimerprognose untersuchen. Zusätzlich soll in diesen Studien gezeigt werden, dass körperliche Aktivität ein kostengünstiges und wirksames Instrumentarium bietet diese Krankheit abzuschwächen (Cyarto u. a., 2010; Pitkala u. a., 2010).

Myokine und Alzheimer

Einheitliche Befunde aus mehreren Studien lassen darauf schließen, dass eine Beziehung zwischen BDNF und Alzheimer besteht (Hashimoto u. a., 2009; Pivac u. a., 2011; Voineskos u. a., 2011). Mit fortschreitendem Alter wird immer weniger BDNF produziert. Während körperlicher Arbeit wird vom Muskel BDNF produziert der einen direkten Einfluss auf das Denkvermögen ausübt. BDNF stimuliert den Aufbau neuer Nervenzellen sowie neuer Synapsenverbindung im Gehirn. Bei Alzheimer Patienten konnte ein geringerer Anteil an BDNF im Blut festgestellt werden (Hashimoto u. a., 2009).

Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen einer besseren Ausdauerleistung und einer besseren Lernleistung beschrieben. Bei fehlender körperlicher Aktivität wird weniger BDNF produziert. Dies kann eine Stimmungseintrübung zur Folge haben, die zur Depression führen kann (Caraci u. a., 2010).

In der Alzheimerforschung nach unterschiedlichen Mutationen des BDNF-Gens dominieren zwei Polymorphismen. Es sind dies der MET- und der Val-Polymorphismus. Die Expression von Met66 Allel unterliegt geschlechterspezifischen Unterschieden. Frauen weisen eine Assoziation mit Alzheimer auf, ein Effekt der bei Männern nicht gezeigt wurde (Fukumoto u. a., 2010; Pivac u. a., 2011). Pivac zeigte Assoziation zwischen Vall66Met Trägern und psychotischen Symptomen bei Männern nicht aber bei Frauen.

In einer japanischen Studie wurde gezeigt, dass die C270T sowie die Val66Met Mutation innerhalb des BDNF-Gens in Alzheimer Patienten in einer größeren Konzentration als bei gesunden Probanden auftritt (Matsushita u. a., 2005).

Träger der Val/Val Mutation im BDNF-Gen zeigten eine progressive Atrophie in linken medialen temporalen Arealen, wohingegen BDNF-MET Allel Träger, Veränderungen im präfrontalen cingulären Cortex, dem hinteren cingulären Cortex und dem Pränucleus

aufwiesen. Diese Gehirnregionen sind für die situationspezifische Handlungsanpassung verantwortlich (Hashimoto u. a., 2009). Der Val 66Met Polymorphismus korreliert mit dem Alter, der kortikalen Dicke und der Gedächtnisleistung (Voineskos u. a., 2011).

Neuroentzündliche Prozesse führen zu Amyloid Plaques. Als Mediator der Entzündungsreaktion spielt IL-6 eine Rolle in der lokalen Immunantwort im Gehirn von Alzheimer Patienten. Alzheimer Patienten weisen höhere IL-6 Plasmawerte auf als alters- und gleichgeschlechtliche Kontrollen. Effekte von Polymorphismen konnten in dieser Studie nicht gezeigt werden (Eriksson u. a., 2011). Depboylu u. a. (2004) fanden keine im Vergleich zu gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kontrollen keine Assoziation mit dem IL-6 -174 Polymorphismus.

Interleukin-8 spielt als potentes Chemotaxis für Neutrophile bei der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung eine Rolle. Li u. a. (2009) testeten ob der IL-8 Polymorphismus - 251 eine regulierende Wirkung auf die Expression von IL-8 bei Alzheimerpatienten hat. Es konnte keine Veränderung festgestellt werden. Dieses Ergebnis wird durch die Studie von Vendramini u. a. (2011) unterstrichen. Interleukin-15 korrespondiert mit dem Alter des Auftretens (Rentzos u. a., 2006).

8.4.2 Depression

Diese psychische Erkrankung betrifft weltweit 121 Millionen Menschen. Depression kann unabhängig von Geschlecht und sozioökonomischen Status in allen Lebensstadien auftreten (WHO, 2008)

Der psychopathologische Zustand der Depression beinhaltet mehrere Symptome darunter depressive Stimmung, Freudlosigkeit und Müdigkeit. Andere Symptome wie Schlaf- und motorische Störungen, Schuldgefühle, niedriges Selbstwertgefühl, oder Selbstmordneigung sowie autonome oder gastrointestinale Störungen sind ebenfalls häufig präsent (Willard & Ginsburg, 2008, S 1289).

Depression ist keine homogene Störung sondern ein komplexes Phänomen mit vielen Subtypen. Die Unterschiede in der Symptomatik reichen von leichten Störungen bis hin zu schweren Symptomen die mit oder ohne psychotischen Merkmalen auftreten. Dabei bestehen oft Zusammenhänge mit anderen psychiatrischen und somatischen Störungen. Assoziationen zwischen Depression und kardiovaskulären Erkrankungen sind nach myokardialen Infarkt und verglichen mit der Sterblichkeitsrate besonders gut dokumentiert (Kozumplik & Uzun, 2011). Die Ätiologie der Depression ist multifaktoriell. Sie schließt in gleichem Maße genetische wie umweltbedingte Faktoren mit ein.

Für eine Diagnose der Depression müssen sich laut American Psychiatric Association fünf der folgenden Symptome für eine minimale Dauer von zwei Wochen zeigen:

Tabelle 4: Diagnosekriterien der DSM-IV. Mindestens fünf Punkt müssen in einem Zeitraum von zwei Wochen zutreffend sein. (Nach Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003, S.149f.)

Niedergeschlagene Stimmung	Schlaflosigkeit oder übermäßiges schlafen
Verlust von Freude oder Interesse	Gefühle von Wertlosigkeit
Signifikante Gewichts- und Appetitsveränderung	Störungen der psychomotorischen Aktivitäten die sich durch durch Retardierung oder krankhafte Unruhe widerspiegelt
Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren	Wiederkehrende Gedanken an den Tod und Suizidgedanken oder Handlungen
Müdigkeit und Energieverlust	

Am häufigsten Betroffen sind 15-44 Jährige. Wird diese Erkrankung nicht behandelt kann es zu chronischen oder immer wiederkehrenden Episoden kommen. Dadurch wird die individuelle Fähigkeit gestört mit den Anforderungen des alltäglichen Lebens zurechtzukommen. Die Selbstmordziffer aufgrund von Depressionen liegt weltweit bei etwa 850.000 (WHO, 2010)

Depression als Begleiterkrankung konnte bei Krebs beobachtet werden. Der Grad der Depression ist mit dem Schweregrad und der Lokalisation des Tumors verbunden (Weis & Boehncke, 2011). Die Depression steht mit einigen metabolischen Störungen in Verbindung. Eine Metaanalyse von Kozumölik und Uzun (2011) zeigte, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei depressiven Patienten hoch ist. Typ 2 Diabetiker weisen ein um 48 Prozent gesteigertes Risiko auf depressive Verstimmungen zu erleiden wenn sie körperlich inaktiv sind (Koopmans u. a., 2009).

Die Evidenz für die Auswirkung körperlicher Aktivität auf symptomfreie Probanden wurde erstmals von Paffenbarger u. a. (1994) beschrieben. Im Rahmen der von ihnen durchgeführten London Busmen-Studie, wurden die Bewegungsgewohnheiten von Busfahrern und Ticketverkäufer miteinander verglichen. Innerhalb der 23-27 jährigen Beobachtungszeit zeigte sich, dass die körperlich aktiven Ticketverkäufer im Gegensatz zu ihren Kollegen den Busfahrern seltener an Depressionen litten. Daraus lässt sich schließen, dass körperliche Aktivität das Risiko an Depression zu erkranken senkt.

Bei klinisch manifester Depression ist ein kurzzeitiger, aber kein langzeitiger Effekt

erkennbar (Krogh, Nordentoft, Sterne & Lawlor, 2011). Ein systematisches Review von Mead u. a. (2009) errechnete einen signifikante Wirkung für Aktivitätsprogramme bei Depressiven. Dieser Effekt bestätigt sich nicht, wenn nur die stärksten Untersuchungen zur Analyse herangezogen werden. Daraus kann geschlossen werden, dass zwar ein positiver Effekt für körperliche Aktivität bei Depression vorliegt, dass dieser aber durch weitere Untersuchungen unterstrichen werden muss. Laut Hollmann (2009, S.629) ist vor allem aerobes Ausdauertraining in der Lage die notwendige Medikation für Depressive zu senken und das Wohlbefinden zu heben. Die Wirkung des Krafttrainings ist dagegen noch wenig bekannt

Myokine und Alzheimer

In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, dass eine langfristige Behandlung mit Antidepressiva die Expression von potentiellen Zielgenen, beispielsweise dem neurotrophen Faktor BDNF oder den BDNF-Rezeptor beeinflusst. Diese Proteine sind beteiligt am neuronalen oder synaptisch-plastischen Mechanismus, wohingegen der Transkriptionsfaktor CREB (Camp response element binding protein) die Verbindung zwischen beobachteten kurz- und langfristigen Behandlungseffekten darstellt. Eine der Aufgaben von CREB ist die Hochregulierung der BDNF Ausschüttung. Dies geschieht über den BDNF-Promoter. Präklinische Studien suggerieren, dass die Expression von BDNF ein nachgeschaltetes Ziel der Behandlung mit Antidepressiva zu sein scheint und, dass BDNF depressionshemmende Aktivitäten in Tiermodel ausübt. Überdies schützt BDNF gegen Stress-induzierte neuronale Schäden, und unterstützt möglicherweise die Neurogenese im Hippocampus. Der Hippocampus ist neuesten Einschätzungen zufolge an der Pathogenese von Stimmungsstörungen beteiligt (Hashimoto, Shimizu & Iyo, 2004).

Es wurde gezeigt, dass verringerte BDNF Werte bei depressiven Patienten eine Folge erhöhter Cortisolwerte sind. Dieses Phänomen konnte wiederholt bei Veränderungen der Stresshormon Regulation beobachtet werden (Caraci u. a., 2010). Terracciano (2010) fand bei niedrigen BDNF Werten einen Zusammenhang zu besserer Stressresistenz und ein reduziertes Risiko an Depressionen zu leiden.

Hinsichtlich der Promoterregion des BDNF fand Zou u. a. (2010), dass heterozygote Träger der Val66Met Variante besser auf eine therapeutische Intervention reagierten als Val66Met Homozygote. Dieser Effekt konnte vor allem in der asiatischen Population gefunden werden

Borroni u. a. (2009) untersuchten, ob der Val66Met mit Depression in Alzheimer Patienten in Zusammenhang steht. Dazu wurden zwei Studiengruppen bestehend aus

Alzheimerpatienten geformt die von Depression betroffen oder nicht betroffen waren. Für die Unterscheidung wurde die DSM-IV Kriterien herangezogen. Es wurden erhöhte BDNF Werte bei depressiven Alzheimerpatienten gefunden. BDNF A/A Allelträger wiesen eine um die dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf an Depression zu erkranken.

Dieses Ergebnis lässt auf einen Zusammenhang zwischen der Promotorregion des BDNF-Gens und Depression schließen. Hallberg u. a. (2010) berichteten, dass die Plasmawerte von IL-6 und IL-8 während körperlicher Aktivität bei Depressiven stärker ansteigen als bei gesunden Probanden. Hong u. a. (2005) untersuchten den Einfluss des IL-6 Promoter Polymorphismus -634 auf dessen Assoziation mit der Major Depression. In der untersuchten chinesischen Population konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. In einer Tierstudie zeigten Wu u. a. (2011), dass Interleukin-15 zur neurochemischen Homöostase beiträgt. Es konnte ein Effekt von IL-15 auf die Serotonin Übertragung an den Synapsen gezeigt werden.

9 Zusammenfassung und Resümee

Im letzten Kapitel werden zentrale Inhalte dieser Arbeit zusammengefasst. Eingangs wurden dafür Forschungsfragen formuliert, die an dieser Stelle noch einmal zusammengefasst beantwortet werden.

- Was ist das Diseasome körperlicher Inaktivität?
- Welche Risikofaktoren schließt es mit ein?
- Welche Krankheiten thematisiert das Diseasome körperliche Inaktivität?
- Welche genetischen Varianten innerhalb der Myokine können als relevant für die Gesundheitsförderung beschrieben werden?
- Wie kann genombasiertes Wissen zum Diseasome körperlicher Inaktivität zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung genutzt werden?
- Welche Mittel stellt Public Health Genomik zur Verfügung um genomisches Wissen zum Diseasome körperlicher Inaktivität zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung nutzbar zu machen?

Die Arbeit gibt einen Überblick darüber, in welcher Weise körperliche Inaktivität zu verschiedenen Krankheiten führt. Dabei stehen der Bewegungsmangel und die Überernährung am Beginn einer Signalabfolge die zu unterschiedlichen Erkrankungen führen. Diese Signalkette wird durch Zytokine repräsentiert die einerseits Teil der Immunabwehr sind und dabei die Kommunikation zwischen einzelnen Faktoren der Immunabwehr koordinieren. Andererseits werden diese Zytokine auch im Fettgewebe gebildet, von wo aus sie entzündungsfördernde Signale über die Blutbahn in umliegende Organe schicken. Das Zusammenspiel der Zytokine die zur Entstehung von chronischen Erkrankungen führt, wird als Diseasome bezeichnet. Es wurde gezeigt, dass vor allem Zytokine gesundheitsschädliche Auswirkungen verbreiten die von Fettzellen des Bauchraumes erzeugt werden und in benachbarte oder entfernte Organe transportiert werden.

Das Fettgewebe als Produzent entzündungsfördernder Zytokine

Menschen die große Fetteinlagerungen im abdominalen Bereich aufweisen sind von diesem Mechanismus besonders betroffen, da das viszerale Fett einen beträchtlichen Anteil dieser Zytokine produziert. Solche Zytokine sind TNF-alpha, IL-10, CRP, hsCRP, Leptin und Resistin. Werden hohe Blutwerte davon gemessen, kann auf einen Entzündungsvorgang im Körper geschlossen werden. Bleiben die erhöhten Werte über

längere Zeit bestehen, kann von einem chronischen Entzündungszustand ausgegangen werden. Dies wirkt sich auch negativ auf die Gesundheit aus. Bei Übergewichtigen liegt eine Störung der Leptin Rezeptoren vor, was eine Stillung des Hungergefühls verhindert und so die ernährungsbedingte Gewichtszunahme fördert. Chronisch hohe Werte wirken desensibilisierend auf die Leptin Rezeptoren und fördern die Progression der Adipositas. Sport vermag die Rezeptorwirkung zu verbessern und somit die Leptinsensibilität anzuheben. Das von weißem Fettgewebe gebildete IL-10 reguliert die Synthese und Sekretion von TNF-alpha. Erhöhte TNF-alpha Werte begünstigen die Bildung von artherosklerotischen Ereignissen und Demenz. In einem Tiermodell wurden übergewichtige Mäuse durch das Ausschalten des TNF-alpha Gens vor der Bildung der Insulinresistenz geschützt, was auf die Bedeutung von TNF-alpha in Umkreis der Insulinproblematik bei Übergewichtigen schließen lässt. Das C-reaktive Protein konnte als unabhängiger Prädiktor für den Myokardinfarkt und den Schlaganfall identifiziert werden. Für erhöhte Resistinwerte wurde die Assoziation mit Atherosklerose nachgewiesen. Im Gegensatz dazu stehen hohe Werte des Hormons Adiponektin einen kardioprotektiven Faktor dar. Adiponektin verhindert die Bindung von Monozyten an die Zellen des Endothels und behindern die Entwicklung der Monozyten zu Makrozyten, was für die Bildung der Atherosklerose förderlich ist. Für dieses Gen konnten zwei Mutationen gefunden werden die mit Insulinresistenz und Adipositas in Verbindung stehen.

Die aktive Muskulatur als Produzent entzündungshemmender Parameter

Myokine werden von der arbeitenden Muskulatur weitgehend unabhängig von Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität durch die Akut-Phasereaktion gebildet. Bisher wurden von Pedersen (2009) zahlreiche Myokine darunter Interleukin-6, IL-8, IL-15 und BDNF beschrieben.

IL-6 nimmt hier eine etwas paradoxe Position ein. Einerseits gilt IL-6 als entzündungsfördernder Parameter der im Verdacht steht die Insulinresistenz zu begünstigen, andererseits wird IL-6 als Folge körperlicher Aktivität um das bis zu 100 fache verstärkt ausgeschüttet. IL-6 wirkt über die Aktivierung der AMP-Kinase lokal im Muskel sowie endokrin in peripheren Organen. In der Leber bewirkt es die Verbesserung der Glykolyse, im Fettgewebe ist es an der verbesserten Lipolyse beteiligt. IL-6 wirkt hierbei in Form eines Energiesensors der diese Wirkungen bei Glykosearmut einleitet. Aufgrund dieser Wirkungen ist IL-6 kein rein proinflammatorisches Zytokin. Die Befunde zur IL-6 Beeinflussung durch Sport sind nicht übereinstimmend. Es wird davon

ausgegangen, dass der starken Erhöhung während Sport eine Verringerung des Plasma IL-6 folgt. Eine Senkung des IL-6 Plasmawerts wurde nach langfristigem, regelmäßigem Training gezeigt und spiegelt einen verringerten Entzündungszustand wider. IL-6 wirkt als Energiesensor im Blut und wirkt besonders bei auftreten einer Glykosearmut. Eine experimentelle Blockierung der IL-6 Produktion hat einen Anstieg des Blutzuckerwertes und des Cholesterinwert zur Folge.

Interleukin-8 wirkt als Chemotaxi und dient der Aktivierung von Neutrophilen und Monozyten. Es ist sehr beständig und kann seine chemotaktische Wirkung über Tage und Wochen in entzündetem Gewebe verrichten. Eine Verbindung mit der endothelen Dysfunktion ist hier gegeben. Interleukin-8 lockt Makrophagen in das entzündete Gewebe. Es wird als Prädiktor für artherosklerotische Ereignisse beschrieben.

Für IL-15 wurde eine Rolle im Fettstoffwechsel beschrieben. Eine erhöhte IL-15 Präsenz geht mit verringertem viszeralem Fettgewebe einher. Daraus geht die Annahme hervor, dass IL-15 in endokriner Weise die Lipolyse im viszeralen Fett beeinflusst.

BDNF ist ein Faktor der Neuroprotektion und ist für das Überleben und das Wachstum von Neuronen verantwortlich. Dazu spielt BDNF eine Rolle bei Lernprozessen und Gedächtnis. Folglich gehen niedrige Werte mit neurodegenerativen und kognitiven Störungen und Erkrankungen einher. Dies wurde in zahlreichen Untersuchungen gezeigt. Körperliche Aktivität vermag die BDNF-Werte zu erhöhen, im Gegensatz dazu verringert fettreiche Kost diese. Bei alten Probanden konnten Assoziationen mit dem BMI, Körperfett, Blutdruck und dem LDL-Cholesterinwert gefunden werden. Dies legt den Schluss nahe, dass niedrige BDNF-Werte nicht nur als kognitiver sondern auch als kardiovaskulärer Risikofaktor wirken.

Der positive Effekt körperlicher Aktivität auf chronische Erkrankungen

Die Skelettmuskulatur stellt das größte Organ des Menschen dar. Mit körperlicher Aktivität werden tausende Gene dominoartig angeschaltet, was bei mangelnder Bewegung nicht stattfindet. Eine zusätzliche positive Kalorienbilanz führt zur Einlagerung von Fettpolstern. Fettgewebe wirkt stoffwechselaktiv und schüttet entzündungsfördernde Proteine an die Umgebung aus. Diese Zytokine bewirken eine Infiltration des strapazierten Gewebes durch Makrophagen. Diese Makrophagen bilden wiederum Zytokine welche die Entzündungskaskade weiter vorantreiben. So entsteht ein Kreislauf der chronische Entzündung genannt wird und dadurch charakterisiert ist, dass körpereigenes Gewebe von eigenen Immunzellen angegriffen wird. Bewegungsarmut fördert diesen Prozess.

Körperliche Aktivität senkt die entzündungsfördernden Parameter und wirkt so der

chronischen Entzündung entgegen. Pedersen (2009) zeigte, dass die Folgen körperlicher Inaktivität in kürzester Zeit auftreten. Innerhalb von zwei Wochen stellte sich in einem Experiment an jungen, gesunden Probanden Marker der Insulinresistenz ein.

Risikofaktoren für die Entstehung chronischer Erkrankungen

Die Risikofaktoren lassen sich unter dem Begriff des westlichen Lebensstils zusammenfassen. Dieser ist von beruflichen Tätigkeiten geprägt, die im Sitzen bewältigt werden. Fahrzeuge, Aufzüge und Rolltreppen verdrängen das Gehen zudem aus dem Alltag. Teil der sitzenden Lebensführung ist außerdem überdurchschnittliche Passivität in der Freizeitgestaltung. Wenn diese Komponenten gegeben sind und sich die Betroffenen zudem kalorienreich und mit synthetisch produzierten Nahrungsmitteln, die hohe Fettanteile aufweisen, ernähren, bildet dieser Zustand die Grundlage für die meisten, indirekt verursachten Todesfälle in Europa.

Körperliche Inaktivität begünstigt die Entstehung von 25 verschiedenen, chronischen Erkrankungen. Da das Aktivitätsniveau der Bevölkerung abnimmt, ist dies eine alarmierende Tatsache. Es wurde gezeigt, dass das Aktivitätsverhalten, durch genetische Faktoren die sich im Laufe des Alters ändern, mitbeeinflusst werden. Ein Medikament zur Supplementierung körperlicher Aktivität wurde noch nicht entwickelt. Es konnte aber gezeigt werden, dass einige bestehende Medikamente wie Aspirin oder Metformin einige kardioprotektive Merkmale aufweisen.

Inaktivität führt unweigerlich zu Übergewicht. Dies wird in Personen begünstigt, bei denen ein sparsames Gen vorliegt – es wird weniger Energie für die Thermoregulation aufgewendet – und so mehr Energie eingespeichert. Eine Fettgewebezunahme um nur zehn Prozent im abdominalen Bereich bringt eine um 48 Prozent erhöhte kardiovaskuläre Mortalität mit sich.

Hier spielen niedriggradige Entzündungen eine Rolle. Sie sind unter anderem dafür verantwortlich, dass die Anzahl von viralen und bakteriellen Erkrankungen abnimmt, wohingegen die Prävalenz der Autoimmunerkrankungen zunimmt. Chronische Entzündungen greifen körpereigenes Gewebe an und bilden einen Nährboden für Tumorwachstum und Atherosklerose. Die vom Fettgewebe ausgesendeten Zytokine zirkulieren im Kreislauf und bewirken metabolische Störungen die zur Erhöhung des LDL-Cholesterin oder der Insulinresistenz führen. Dabei arbeitet primär das viszerale Fettgewebe als aktiver Produzent dieser inflammatorischen Proteine.

Metainflammation beschreibt einen Zustand indem die übermäßige Produktion von Zytokinen durch den Überschuss an Nährstoffen und Stoffwechselprodukten ausgelöst

wird. Er steht in Verbindung mit Übergewicht, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes.

Letztendlich erzeugen alle genannten Risikofaktoren das metabolische Syndrom, welches als Cluster unterschiedlicher Stoffwechselerkrankungen definiert ist. Es umfasst diagnostische Kriterien für die gefährlichen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen. Es sind dies verminderte HDL-Cholesterin sowie erhöhte Triglycerid-, Nüchternblutzuckerwerte Bluthochdruck und ein erhöhter Hüft-Tailen Index.

Erkrankungen des Diseasomes sind chronische Erkrankungen deren Ursache in körperlicher Inaktivität liegt

Das Diseasome verbindet Krankheiten die scheinbar unabhängig voneinander auftreten, aber mehrere gemeinsame Gene und andere molekulare Mechanismen teilen. Das Diseasome körperlicher Inaktivität beschreibt in diesem Zusammenhang Krankheiten die ihren Ursprung im Bewegungsmangel haben und so eine Ursache-Wirkung Reihenfolge in Gang setzen. Körperliche Inaktivität begünstigt die Einlagerung von Fett an den falschen Stellen (viszerales Fett). Dort kommt es zu einer Makrophagen Infiltration die durch Zytokine veranlasst wird, welche aus dem viszeralen Fettgewebe ausgeschüttet wurden. Eine neuerliche Rekrutierung von Makrophagen bringt aber eine verlängerte und verstärkte Immunabwehr gegen körpereigenes Gewebe mit sich. Die Folge ist die chronische Entzündung, oder Metainflammation welche die Basis für die Insulinresistenz, Tumorwachstum, neurodegenerative Veränderungen sowie endothelale Veränderungen mit der Folge von Atherosklerose sind. Die Progression der Plaques-Einlagerung bei der Entstehung der Arteriosklerose wird begleitet von einer Makrophageneinwanderung in die Intima der Gefäßwand. Entzündungsmediatoren wirken hier als Chemotaxis und ermöglichen das Andocken von leichten-Cholesterinpartikeln an die Gefäßwand. Dadurch wird diese kontinuierlich geschädigt und es kommt zu endothelalen Dysfunktionen welche den Fortschritt der Arteriosklerose weiter begünstigen.

Dickdarmkrebs kann ein Resultat längerjähriger, chronischer Entzündungen im Dickdarm sein. Jedenfalls können auch hier Entzündungsmarker in Zusammenhang mit dieser Erkrankung gezeigt werden. Ein ähnliches Bild lässt sich für den postmenopausalen Brustkrebs der Frau zeichnen. Hier könnte die Entzündung der Bindegewebsschicht den Verlauf, nicht aber die Entstehung des Brustkrebses, fördern.

Zu den Erkrankungen der kognitiven Organe lässt sich feststellen, dass auch hier erhöhte Entzündungsparameter im Gehirn gemessen werden können. Zusätzlich konnte eine positive Verbindung von körperlicher Aktivität bei Depressions- sowie bei Alzheimerpatienten gezeigt werden.

Mutationen in Promoterregionen der Myokine haben Einfluss auf die Entstehung chronischer Erkrankungen

Hinsichtlich der behandelten Myokin-Polymorphismen zeigt sich ein einheitliches Bild bezüglich ihrer Lokalisation. Sowohl der IL-6-174, als auch der IL-8 251 und -781 sind in der Promoterregion angesiedelt und kontrollieren die Expression des entsprechenden Gens. Für die meisten gezeigten Polymorphismen lassen sich unterschiedliche Ergebnisse finden, die eine eindeutige Aussage nicht möglich machen. Nachfolgend werden einige Polymorphismen beschrieben bei denen ein Zusammenhang als sehr wahrscheinlich gilt.

Die IL-6 -174 CC Variante zeigt ein erhöhtes Risiko am Typ 2 Diabetes zu erkranken und scheint einen Einfluss auf die Gefäßmotorik zu haben. Weiters kann eine Assoziation zu Darmkrebs gezeigt werden. Diese wird auch für den IL-6 -635C>G Polymorphismus gefunden.

Der IL-8 251AA Polymorphismus ist seltener bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit als in der Kontrollgruppe. Der T-Genotyp desselben Polymorphismus ist mit einem reduzierten Brustkrebsrisiko in einer afrikanischen Population assoziiert.

Für den BDNF 66Met Polymorphismus kann eine Beteiligung an der Vasokonstriktion nachgewiesen werden.

Wie bereits erwähnt, sind die Forschungsergebnisse für diese Polymorphismen aber noch zu widersprüchlich, als dass ein genetisches Screening oder genetische Tests hierfür sinnvoll wären. Dafür bedarf es weiteren, groß angelegten Studien, welche eine Beweislage absichern.

Nutzbare Erkenntnisse: Das Wie ersetzt das Ob

Körperliche Inaktivität schadet der Gesundheit, daher sollte Bewegung in den Alltag und in die Freizeit integriert werden. Ob körperliche Aktivität gesundheitsfördernde Wirkung besitzt, daran kann in Bezug auf die vorliegenden Forschungsergebnisse nicht gezweifelt werden. Dieses Bild sollte auch verstärkt in die breite Öffentlichkeit übertragen werden. Viele Menschen vermuten einen positiven Nutzen von körperlicher Aktivität, sind sich der großen Auswirkungen der Inaktivität aber nicht bewusst. Die diesbezügliche Aufklärung muss verstärkt kommuniziert werden.

Daher sollte nicht darüber gesprochen werden, ob körperliche Inaktivität gefährlich ist, sondern es sollte aufgeklärt werden, wie, welche Mechanismen daran beteiligt sind und wieso es wichtig ist möglichst täglich aktiv zu sein.

Ein analoges Beispiel hierfür ist die Antiraucherbewegung. Obwohl schon in den 1950er Jahren nachgewiesen wurde, dass Rauchen gesundheitsschädigend wirkt, dauerte es doch weitere 50 Jahre um wirksame Antiraucher-Massnahmen in der Bevölkerung durchzusetzen.

Es ist zu hoffen, dass Massnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität in der Bevölkerung nicht ähnlich lange andauern. An dieser Stelle sei auf die Bemühungen des Exgenesis Projekt verwiesen dessen Ziel es war, die Mechanismen körperlicher Aktivität besser zu verstehen.

Hinsichtlich der Krankheiten des Diseasomes körperlicher Inaktivität und der Zytokinwirkung lassen sich einige relevante Aspekte für die Public Health finden. Die Bevölkerung sollte verstärkt darüber informiert werden,

- dass der Taillenumfang ein probateres Mittel zur Beurteilung und Kontrolle des aktuellen Gesundheitszustandes ist,
- dass körperliche Inaktivität zur verstärkten Einlagerungen von Fettdepots an den falschen Stellen führt und dies eine Hormonantwort nach sich zieht welche die Entstehung von Typ 2 Diabetes, Atherosklerose, Demenz, Alzheimer sowie Darm- und Brustkrebs begünstigt,
- dass körperliche Aktivität hormonähnliche Botenstoffe aussendet die den gesundheitsfördernden Effekt in verschiedene Organe vermitteln und so diesem Zustand im mehrfachen Weise entgegenwirkt,
- dass dafür körperliche Aktivität mit moderater Intensität ausreicht.

Die Forschung über die Mechanismen körperlicher Aktivität und ihr Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen weist nach wie vor Lücken auf. Es Bedarf weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

Damit die Bevölkerung auch noch in den nächsten Dekaden unabhängig und gesund leben kann, soll eine Kommunikation der bereits vorliegenden Ergebnisse verstärkt angestrebt werden.

10 Verzeichnisse

10.1 Literaturverzeichnis

- Acheson, R. M. (1978). The definition and identification of need for health care. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 32(1), 10-15.
- Ahluwalia, T. S., Khullar, M., Ahuja, M., Kohli, H. S., Bhansali, A., Mohan, V., Venkatesan, R., u. a. (2009). Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One*, 4(4), e5168.
- Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539-553.
- Aldhahi, W., & Hamdy, O. (2003). Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Current Diabetes Reports*, 3(4), 293-298.
- Allescher, H.-D. (2004). *Hilfe bei Darmkrebs*. Georg Thieme Verlag.
- American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC
- Apostolakis, S., Vogiatzi, K., Amanatidou, V., & Spandidos, D. A. (2009). Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 84(3), 353-360.
- Apostolopoulos, J., Davenport, P., & Tipping, P. G. (1996). Interleukin-8 Production by Macrophages From Atheromatous Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16(8), 1007-1012.
- Arentoft, A., Sweat, V., Starr, V., Oliver, S., Hassenstab, J., Bruehl, H., Tirsi, A., u. a. (2009). Plasma BDNF is reduced among middle-aged and elderly women with impaired insulin function: evidence of a compensatory mechanism. *Brain and Cognition*, 71(2), 147-152.

- Arner, P., Engfeldt, P., Hellström, L., Lönnqvist, F., Wahrenberg, H., Sonnenfeld, T., & Brönnegård, M. (1990). Beta-adrenoreceptor subtype expression in human liver. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71(5), 1119-1126.
- Asmonga, D. (2008). Getting to know GINA. An overview of the Genetic Information Nondiscrimination Act. *Journal of AHIMA / American Health Information Management Association*, 79(7), 18, 20, 22.
- Atreya, R., Mudter, J., Finotto, S., Müllberg, J., Jostock, T., Wirtz, S., Schütz, M., u. a. (2000). Blockade of Interleukin-6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nature Medicine*, 6(5), 583-588.
- Balasubramanian, S. P., Azmy, I. A. F., Higham, S. E., Wilson, A. G., Cross, S. S., Cox, A., Brown, N. J., u. a. (2006). Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review. *BMC Cancer*, 6, 188.
- Ballard, C., Gauthier, Serge, Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031.
- Bammann, K., & Wawro, N. (2006). [Integration of genetic factors into epidemiological studies]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 49(10), 974-981.
- Barth, P. J., Ebrahimsade, S., Ramaswamy, A., & Moll, R. (2002). CD34+ fibrocytes in invasive ductal carcinoma, ductal carcinoma in situ, and benign breast lesions. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 440(3), 298-303.
- Bassett, J. K., Severi, G., English, D. R., Baglietto, L., Krishnan, K., Hopper, J. L., & Giles, G. G. (2010). Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(11), 2978-2986.

- Batista, M. L., Batista Júnior, M. L., Lopes, R. D., Seelaender, M. C. L., & Lopes, A. C. (2009). Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 93(6), 643-651, 692-700.
- Bautista, L. E. (2003). Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *Journal of Human Hypertension*, 17(4), 223-230.
- Becker, Ch., Fantini, M. C., Schramm, C., Lehr, H. A. Wirtz, S. Nikolaev, A., Burg, J., u. a. (2004). TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*, 21(4), 491-501.
- Bennett, C., Burke, S., Burton, H., & Farndon, P. (2010). A toolkit for incorporating genetics into mainstream medical services: Learning from service development pilots in England. *BMC Health Services Research*, 10(1), 125.
- Bessler, H., & Djaldetti, M. (2010). Role of the equilibrium between colon cancer and mononuclear cells in cytokine production. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomédecine & Pharmacothérapie*, 64(10), 706-711.
- Bigaard, J., Tjønneland, A., Thomsen, B. L., Overvad, K., Heitmann, B. L., & Sørensen, T. I. A. (2003). Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obesity Research*, 11(7), 895-903.
- Blüher, M., & Paschke, R. (2003). [Visceral adipose tissue and metabolic syndrome]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 128(44), 2319-2323.
- Blüher, M., & Zimmer, P. (2010). [Metabolic and cardiovascular effects of physical activity, exercise and fitness in patients with type 2 diabetes]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 135(18), 930-934.
- Borroni, B., Archetti, S., Costanzi, C., Grassi, M., Ferrari, M., Radeghieri, A., Caimi, L., u. a. (2009). Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in Alzheimer's disease-related depression. *Neurobiology of Aging*, 30(9), 1406-1412.

- Bouchard, C., Tremblay, A., Després, J. P., Nadeau, A., Lupien, P. J., Thériault, G., Dussault, J., u. a. (1990). The response to long-term overfeeding in identical twins. *The New England Journal of Medicine*, 322(21), 1477-1482.
- Brand, A, Rosenkötter, N., Schulte in den Bäumen, T, & Schröder-Bäck, P. (2009). [Public health genomics. The future is built today!]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 52(7), 665-675.
- Brand, A. (2009). Integrative genomics, personal-genome tests and personalized healthcare: the future is being built today. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 17(8), 977-978.
- Brand, A., Brand H., & Schulte in den Bäumen, T. (2008). The impact of genetics and genomics on public health. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 16(1), 5-13.
- Brandt, C., & Pedersen, B. K. (2010). The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2010, 520258.
- Braumann, K.-M., & Stiller, N. (2009). *Bewegungstherapie bei internistischen Erkrankungen*. Springer.
- Broholm, Ch., Mortensen, Ole H., Nielsen, S., Akerstrom, T., Zankari, Alaa, Dahl, B., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 586(8), 2195-2201.
- Brull, D. J., Leeson, C. P. M., Montgomery, H. E., Mullen, M., deDivitiis, M., Humphries, S. E, Deanfield, J. E., u. a. (2002). The effect of the Interleukin-6-174G > C promoter gene polymorphism on endothelial function in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Investigation*, 32(3), 153-157.
- Bruun, J. M., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2001). Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(3), 1267-1273.

- Bruunsgaard, H. (2005). Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 78(4), 819-835.
- Bullerdiek, J. (2006). [Research into the human genome driven by improved methods]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 49(10), 989-994.
- Burgess, M. M. (1998). Genetic Secrets: Protecting Privacy and Confidentiality in the Genetic Era. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 280(10), 938.
- Burke, W., Khoury, M. J., Stewart, A., & Zimmern, R. L. (2006). The path from genome-based research to population health: Development of an international public health genomics network. *Genetics in Medicine*, 8(7), 451-458.
- Burke, W., & Zimmern, R. L. (2004). Ensuring the appropriate use of genetic tests. *Nature Reviews. Genetics*, 5(12), 955-959.
- Cao, L., Liu, X., Lin, E.-J. D., Wang, Chuansong, Choi, E. Y., Riban, V., Lin, B., u. a. (2010). Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell*, 142(1), 52-64.
- Caraci, F., Copani, A., Nicoletti, F., & Drago, F. (2010). Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 64-71.
- Carey, A. L., Bruce, C. R., Sacchetti, M., Anderson, M. J., Olsen, D. B., Saltin, B, Hawley, J. A., u. a. (2004). Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia*, 47(6), 1029-1037.
- Carey, A. L., & Febbraio, M A. (2004). Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia*, 47(7), 1135-1142.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christensen GM. (1985): Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 1985; 100: 126-131.

- Chalidakov, G. N., Fiore, M., Hristova, M. G., & Aloe, L. (2003). Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases? *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 9(10), HY19-21.
- Chan, M. H., Stanley, C., Andrew, L., Watt, M. J., & Febbraio, M. (2004). Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(2), R322-327.
- Chen, S.-P., Fuh, J.-L., Wang, S.-J., Tsai, S.-J., Hong, C.-J., & Yang, A. C. (2011). Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *PloS One*, 6(3), e18024.
- Choy, E. H. S., Isenberg, D. A., Garrood, T., Farrow, S., Ioannou, Y., Bird, H., Cheung, N., u. a. (2002). Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis and Rheumatism*, 46(12), 3143-3150.
- Cleland, S. J., Sattar, N., Petrie, J. R., Forouhi, N. G., Elliott, H. L., & Connell, J. M. (2000). Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 98(5), 531-535.
- Cohen, J. C., Kiss, R. S., Pertsemlidis, A., Marcel, Y. L., McPherson, R., & Hobbs, H. H. (2004). Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science (New York, N.Y.)*, 305(5685), 869-872.
- Collins, F. S., Green, E. D., Guttmacher, A. E., & Guyer, M. S. (2003). A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422(6934), 835-847.
- Conneally, P. M. (2003). The complexity of complex diseases. *American Journal of Human Genetics*, 72(2), 229-232.

- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., u. a. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5123), 921-923.
- Cyarto, E. V., Cox, K. L., Almeida, O. P., Flicker, L., Ames, D., Byrne, G., Hill, K. D., u. a. (2010). The fitness for the Ageing Brain Study II (FABS II): protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of physical activity on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Trials*, 11, 120.
- Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., & Peto, R. (1998). Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 279(18), 1477-1482.
- De Rossi, M., Bernasconi, P., Baggi, F., de Waal Malefyt, R., & Mantegazza, R. (2000). Cytokines and chemokines are both expressed by human myoblasts: possible relevance for the immune pathogenesis of muscle inflammation. *International Immunology*, 12(9), 1329-1335.
- Deedwania, P. C. (2000). Mechanism of the deadly quartet. *The Canadian Journal of Cardiology*, 16 Suppl E, 17E-20E.
- DeFronzo, R. A., Gunnarsson, R., Björkman, O., Olsson, M., & Wahren, J. (1985). Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 76(1), 149-155.
- Depboylu, C., Lohmüller, F., Gocke, P., Du, Y., Zimmer, R., Gasser, T., Klockgether, T., u. a. (2004). An interleukin-6 promoter variant is not associated with an increased risk for Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 170-173.

- Dixon, D., Meng, H., Goldberg, R., Schneiderman, N., & Delamater, A. (2009). Stress and body mass index each contributes independently to tumor necrosis factor-alpha production in prepubescent Latino children. *Journal of Pediatric Nursing, 24*(5), 378-388.
- Doll, R., & Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute, 66*(6), 1191-1308.
- Dornblüth, O., & Pschyrembel, W. (2007). *Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch*. Berlin [u. a.]: de Gruyter.
- Dugu, M., Neugroschl, J., Sewell, M., & Marin, D. (2003). Review of dementia. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York, 70*(1), 45-53.
- Dunstan, D. W., Barr, E. L. M., Healy, G. N., Salmon, J., Shaw, J. E., Balkau, B., Magliano, D. J., u. a. (2010). Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation, 121*(3), 384-391.
- Eckel, Robert H, Grundy, S. M., & Zimmet, Paul Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet, 365*(9468), 1415-1428.
- Eriksson, J., Lindström, J., & Tuomilehto, J. (2001). Potential for the prevention of type 2 diabetes. *British Medical Bulletin, 60*, 183-199.
- Eriksson, U. K., Pedersen, N. L., Reynolds, C. A., Hong, M.-G., Prince, J. A., Gatz, M., Dickman, P. W., u. a. (2011). Associations of gene sequence variation and serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 with Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 23*(2), 361-369.
- Eschwège, E., & Balkau, B. (2003). Metabolic syndrome or insulin resistance syndrome. [Recent epidemiological data]. *Annales D'endocrinologie, 64*(3 Suppl), S32-36.
- Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G., & Giugliano, D. (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88*(3), 1055-1058.

- van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A. J. M., Frölich, M., Bootsma-Van Der Wiel, A., & Westendorp, R. G. J. (2002). Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85Plus Study. *Diabetes*, 51(4), 1088-1092.
- Fadiel, A. (2009). Influence of socioeconomic lifestyle factors and genetic polymorphism on type 2 diabetes occurrences among Tunisian Arab and Berber groups of Djerba Island. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 49.
- Fain, J. N. (2006). Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitamins and Hormones*, 74, 443-477.
- Fantini, M. C., & Pallone, F. (2008). Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer. *Current Drug Targets*, 9(5), 375-380.
- Fawcett, K. A., & Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in Genetics*, 26(6), 266-274.
- Febbraio, M. A., Hiscock, N., Sacchetti, M., Fischer, C. P., & Pedersen, B. K. (2004). Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*, 53(7), 1643-1648.
- Feinberg, A. P., Irizarry, R. A., Fradin, D., Aryee, M. J., Murakami, P., Aspelund, T., Eiriksdottir, G., u. a. (2010). Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Science Translational Medicine*, 2(49), 49-67.
- Feinglos, M. N., & Bethel, M. A. (2008). *Type 2 diabetes mellitus: an evidence-based approach to practical management*. Humana Press.
- Fischer, C. P., Berntsen, A., Perstrup, L. B., Eskildsen, P., & Pedersen, B. K. (2007). Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(5), 580-587.

- Flintoft, L. (2010). Complex disease: Epigenomics gets personal. *Nature Reviews. Genetics*, 11(11), 746-747.
- Fogelholm, M. (2010). Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(3), 202-221.
- Fonds gesundes Österreich (2010): Ernährungspyramide. Zugriff am 12.4.2011 unter <http://www.fgoe.org/der-fonds/infos/archiv/ernohrungspyramide-neu/2010-03-05.1200333710/view>.
- Förstl, H., Bickel, H., & Kurz, A. (1999). *Alzheimer Demenz: Grundlagen, Klinik und Therapie*. Springer.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., u. a. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889-894.
- Friedenreich, C. M. (2011). Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 188, 125-139.
- Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of Nutrition*, 132(11 Suppl), 3456S-3464S.
- Fukumoto, N., Fujii, T., Combarros, O., Kamboh, M. I., Tsai, Shin-Jen, Matsushita, Sachio, Nacmias, B., u. a. (2010). Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(1), 235-242.

- Gao, L.-B., Pan, X.-M., Jia, J., Liang, W.-B., Rao, L., Xue, H., Zhu, Y., u. a. (2010). IL-8 - 251A/T polymorphism is associated with decreased cancer risk among population-based studies: evidence from a meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 46(8), 1333-1343.
- Gao, S. (1998). The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 55(9), 809-815.
- Gao, X., Picchi, A., & Zhang, C. (2010). Upregulation of TNF-alpha and Receptors Contribute to Endothelial Dysfunction in Zucker Diabetic Rats. *American Journal of Biomedical Sciences*, 2(1), 1-12.
- García-Lara, J. M. A., Aguilar-Navarro, S., Gutiérrez-Robledo, L. M., & Avila-Funes, J. A. (2010). The metabolic syndrome, diabetes, and Alzheimer's disease. *Revista De Investigación Clínica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición*, 62(4), 343-349.
- Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. (2007). *Nature*, 447(7145), 661-678.
- Gesta, S., Blüher, Matthias, Yamamoto, Y., Norris, A. W., Berndt, J., Kralisch, S., Boucher, J., u. a. (2006). Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(17), 6676-6681.
- Ghazouani, L., Ben Hadj Khalifa, S., Abboud, N., Ben Hamda, K., Ben Khalfallah, A., Brahim, N., Almawi, W. Y., u. a. (2010). TNF-alpha -308G>A and IL-6 -174G>C polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*, 43(13-14), 1085-1089.

- Golden, E., Emiliano, A., Maudsley, S., Windham, B. G., Carlson, O. D., Egan, J. M., Driscoll, I., Ferrucci, Luigi, Martin, Bronwen, & Mattson, Mark P. (2010a). Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS One*, 5(4), e10099.
- González-Zuloeta Ladd, A. M., Arias Vásquez, A., Witteman, J., Uitterlinden, A G, Coebergh, J. W., Hofman, A, Stricker, B. H. C., u. a. (2006). Interleukin 6 G-174 C polymorphism and breast cancer risk. *European Journal of Epidemiology*, 21(5), 373-376.
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S, Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349(9068), 1793-1796.
- Grashoff, K. (2007). Chronisch-entzündliche Erkrankungen. *Ernährung - Wissenschaft und Praxis*, 1(7), 332-338.
- Grover-Páez, F., & Zavalza-Gómez, A. B. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 84(1), 1-10.
- Gurwitz, D., & Bregman-Eschet, Y. (2009). Personal genomics services: whose genomes? *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 17(7), 883-889.
- Guttmacher, A. E., & Collins, F. S. (2005). Realizing the Promise of Genomics in Biomedical Research. *JAMA*, 294(11), 1399-1402.
- Guzmán-Guzmán, I. P., Muñoz-Valle, J. F., Flores-Alfaro, E., Salgado-Goytia, L., Salgado-Bernabé, A. B., & Parra-Rojas, I. (2010). Interleukin-6 gene promoter polymorphisms and cardiovascular risk factors. A family study. *Disease Markers*, 28(1), 29-36.
- Haan, M. N. (2006). Therapy Insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset alzheimer's disease. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 2(3), 159-166.

- Hagberg, L. A., & Lindholm, L. (2006). Cost-effectiveness of healthcare-based interventions aimed at improving physical activity. *Scandinavian Journal of Public Health, 34*(6), 641-653.
- Hamilton, A. (2008). TIME's Best Inventions of 2008. Invention of the Year—The retail DNA test. Time Magazine. Zugriff am 23.1.2010 unter: http://www.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1852747_1854493,00.html
- Heida, N.H. Schäfer, K. (2009): Adipositas und kardiovaskuläres Risiko: Bedeutung des viszeralen Fettgewebes. *AdipositasSpektrum* 3/2009 S.12-16. Göttingen
- Hallberg, L., Janelidze, S., Engstrom, G., Wisén, A. G. M., Westrin, A., & Brundin, L. (2010). Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders, 126*(1-2), 262-267.
- Halle, M., Berg, A., Northoff, H., & Keul, J. (1998). Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exercise Immunology Review, 4*, 77-94.
- Haller, D. (2008). Mehr als nur ein Bollwerk - Das Darmepithel als integraler Bestandteil der Barriere und Abwehrfunktion im Darm. *Aktuelle Ernährungsmedizin, 33*(S 1), 7-10.
- Hardie, D. G. (2011). Signal transduction: How cells sense energy. *Nature, 472*(7342), 176-177.
- Hartge, M. M., Unger, T., & Kintscher, U. (2007). The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research: Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease, 4*(2), 84-88.
- Hashimoto, K., Shimizu, E., & Iyo, M. (2004). Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research. Brain Research Reviews, 45*(2), 104-114.

- Hashimoto, R., Hirata, Y., Asada, T., Yamashita, F., Nemoto, K., Mori, T., Moriguchi, Y., u. a. (2009). Effect of the brain-derived neurotrophic factor and the apolipoprotein E polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease. *Genes, Brain, and Behavior*, 8(1), 43-52.
- Hauner, H. (2010). Gibt es eine antiinflammatorische Therapie der Adipositas? *Aktuel Ernährungsmed*, 35(01), 13,17.
- Haura, E. B., Turkson, J., & Jove, R. (2005). Mechanisms of disease: Insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer. *Nature Clinical Practice. Oncology*, 2(6), 315-324.
- Heady, J. A., Morris, J. N., Kagan, A., & Raffle, P. A. B. (1961). Coronary Heart Disease in London Busmen. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 15(4), 143-153.
- Hehlgans, T., & Pfeffer, K. (2005). The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*, 115(1), 1-20.
- Henn W. (2004). Die Bedeutung genetischer Mutationen und ihrer Diagnostik für Prävention und Therapie multifaktoriell bedingter Krankheiten. In Brand A., Schröder P., Bora A., Dabrock P., Kälble K., Ott N., Wewetzer C., Brand H. (Hrsg.) für die ZiF-Task Force „Public Health Genetics“: Genetik in Public Health. LögD NRW: Wissenschaftliche Reihe
- Henrichot, E., Juge-Aubry, C. E., Pernin, Agnes, Pache, J.-C., Velebit, V., Dayer, J.-M., Meda, P., u. a. (2005). Production of Chemokines by Perivascular Adipose Tissue: A Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(12), 2594-2599.
- Herder, Ch., Baumert, J., Thorand, B., Martin, S., Lowel, H., Kolb, Hubert, & Koenig, W. (2006). Chemokines and Incident Coronary Heart Disease: Results From the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(9), 2147-2152.

- Hohenschutz, C., Eich, P., Friedl, W., Waheed, A., Conzelmann, E., & Propping, P. (1989). Pseudodeficiency of arylsulfatase A: a common genetic polymorphism with possible disease implications. *Human Genetics*, *82*(1), 45-48.
- Hollmann, W., & Strüder, H. K. (2009a). *Sportmedizin: Grundlagen von körperlicher Aktivität, Training und Präventivmedizin*. Schattauer Verlag.
- Hollmann, W., & Strüder, H. K. (2009b). *Sportmedizin: Grundlagen von körperlicher Aktivität, Training und Präventivmedizin*. Schattauer Verlag.
- Hong, C.-J., Yu, Y. W.-Y., Chen, T.-J., & Tsai, S.-J. (2005). Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression. *Neuropsychobiology*, *52*(4), 202-205.
- Hong, E.-G., Ko, H. J., Cho, Y.-R., Kim, H.-J., Ma, Z., Yu, T. Y., Friedline, R. H., u. a. (2009). Interleukin-10 Prevents Diet-Induced Insulin Resistance by Attenuating Macrophage and Cytokine Response in Skeletal Muscle. *Diabetes*, *58*(11), 2525 - 2535.
- Hotamisligil, G S, Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)*, *259*(5091), 87-91.
- Hotamisligil, Gökhan S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, *444*(7121), 860-867.
- Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., & Pyorala, K. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*, *164*(10), 1066-1076.
- Hu, W.-L., Qian, S.-B., & Li, J.-J. (2007). Decreased C-reactive protein-induced resistin production in human monocytes by simvastatin. *Cytokine*, *40*(3), 201-206.
- Huang, Q., Wang, C., Qiu, L.-J., Shao, F., & Yu, J.-H. (2011). IL-8-251A>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.

- Hulkkonen, J., Lehtimäki, T., Mononen, N., Juonala, M., Hutri-Kähönen, N., Taittonen, L., Marniemi, J., u. a. (2009). Polymorphism in the IL6 promoter region is associated with the risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in men: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*, 203(2), 454-458.
- Huth, C., Heid, I. M., Vollmert, Caren, Gieger, C., Grallert, H., Wolford, J. K., Langer, B., u. a. (2006). IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes*, 55(10), 2915-2921.
- Ilklic, I., Wolf, M., & Paul, N. W. (2007). [The brave new world of prevention? On the prerequisites and scope of public health genetics]. *Gesundheitswesen (Bundesverband Der Ärzte Des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 69(2), 53-62.
- Illig, T., Bongardt, F., Schöpfer, A., Müller-Scholze, S., Rathmann, W, Koenig, W, Thorand, B, u. a. (2004). Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(10), 5053-5058.
- Inflammation, P. L.-G., Astrom, R. E. M.-B., Feigh, M., & Pedersen, B. K. (2010). Persistent low-grade inflammation and regular exercise. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 2, 96-105.
- Inoue, T., Komoda, H., Nonaka, M., Kameda, M., Uchida, T., & Node, K. (2008). Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 124(3), 319-325.
- Ioannidis, J. P. A., Trikalinos, T. A., Ntzani, E. E., & Contopoulos-Ioannidis, D. G. (2003). Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *Lancet*, 361(9357), 567-571.
- Izumiya, Y., Bina, H. A., Ouchi, N., Akasaki, Y., Kharitonenkov, A., & Walsh, K. (2008). FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Letters*, 582(27), 3805-3810.
- Janning, W., & Knust, E. (2004). *Genetik*. Georg Thieme Verlag.

- Jiang, H., Wang, R., Liu, Yan, Zhang, Yun, & Chen, Z.-Y. (2009). BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 400(1-2), 3-7.
- Juge-Aubry, C. E., Somm, E., Pernin, Agnès, Alizadeh, N., Giusti, V., Dayer, J.-M., & Meier, C. A. (2005). Adipose tissue is a regulated source of interleukin-10. *Cytokine*, 29(6), 270-274.
- Kavanagh, K., Jones, K. L., Sawyer, J., Kelley, K., Carr, J. J., Wagner, J. D., & Rudel, L. L. (2007). Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(7), 1675-1684.
- Keller, C, Steensberg, A, Pilegaard, H, Osada, T, Saltin, B, Pedersen, B K, & Neufer, P. D. (2001). Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 15(14), 2748-2750.
- Khoury, M. J., & Wagener, D. K. (1995). Epidemiological evaluation of the use of genetics to improve the predictive value of disease risk factors. *American Journal of Human Genetics*, 56(4), 835-844.
- Khoury, M. J. (2003). Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 5(4), 261-268.
- Khoury, M. J., Burke, W., & Thomson, E. J. (2000). *Genetics and public health in the 21st century: using genetic information to improve health and prevent disease*. Oxford University Press.
- Khoury, M. J., Davis, R., Gwinn, M., Lindegren, M. L., & Yoon, P. (2005). Do We Need Genomic Research for the Prevention of Common Diseases with Environmental Causes? *Am. J. Epidemiol.*, 161(9), 799-805.

- Kilpeläinen, Lakka, Timo A, Laaksonen, David E, Mager, U., Salopuro, T., Kubaszek, A., Todorova, B., u. a. (2008). Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 57(3), 428-436.
- Kilpeläinen, T. O., Laaksonen, D E, Lakka, T A, Herder, C, Koenig, W, Lindström, J, Eriksson, J G, u. a. (2010). The rs1800629 polymorphism in the TNF gene interacts with physical activity on the changes in C-reactive protein levels in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 118(10), 757-759.
- Kim, C.-S., Park, H.-S., Kawada, T., Kim, J.-H., Lim, D., Hubbard, N. E., Kwon, B.-S., u. a. (2006). Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International Journal of Obesity* (2005), 30(9), 1347-1355.
- Klötting, N., Stumvoll, M., & Blüher, M. (2007). Biologie des viszeralen Fetts. *Der Internist*, 48(2), 126-133.
- Knoppers, B. M., Leroux, T., Doucet, H., Godard, B., Laberge, C., Stanton-Jean, M., Fortin, S., u. a. (2010). Framing genomics, public health research and policy: points to consider. *Public Health Genomics*, 13(4), 224-234.
- Kondo, K., Niino, M., & Shido, K. (1994). A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dementia (Basel, Switzerland)*, 5(6), 314-326.
- Koopmans, B., Pouwer, F., de Bie, R. A., van Rooij, E. S., Leusink, G. L., & Pop, V. J. (2009). Depressive symptoms are associated with physical inactivity in patients with type 2 diabetes. The DIAZOB Primary Care Diabetes study. *Family Practice*, 26(3), 171-173.

- Kozumplik, O., & Uzun, S. (2011). Metabolic syndrome in patients with depressive disorder--features of comorbidity. *Psychiatria Danubina*, 23(1), 84-88.
- Krabbe, K. S., Nielsen, A R, Krogh-Madsen, R, Plomgaard, P, Rasmussen, P., Erikstrup, C, Fischer, C P, u. a. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 431-438.
- Kraft, P., & Hunter, D. J. (2009). Genetic Risk Prediction — Are We There Yet? *New England Journal of Medicine*, 360(17), 1701-1703.
- Kris-Etherton, P., Eckel, R H, Howard, B. V., St Jeor, S., & Bazzarre, T. L. (2001). AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*, 103(13), 1823-1825.
- Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J. A. C., & Lawlor, D. A. (2011). The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(4), 529-538.
- Krogh-Madsen, Rikke, Thyfault, J. P., Broholm, Christa, Mortensen, Ole Hartvig, Olsen, R. H., Mounier, R., Plomgaard, Peter, u. a. (2010). A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 108(5), 1034-1040.
- Kübler, W., Opherk, D., & Tillmanns, H. (1986). Syndrome X: diagnostic criteria and long term prognosis. *The Canadian Journal of Cardiology, Suppl A*, 219A-220A.
- Kukull, W. A., & Ganguli, M. (2000). Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurologic Clinics*, 18(4), 923-950.
- Kuo, L.-T., Yang, N.-I., Cherng, W.-J., Verma, S., Hung, M.-J., Wang, S.-Y., Liu, M.-hui, u. a. (2008). Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *International Heart Journal*, 49(4), 391-402.
- Lancaster, G. I., & Febbraio, M. A. (2009). Skeletal muscle: not simply an organ for locomotion and energy storage. *The Journal of Physiology*, 587(3), 509-510.

- Landi, S., Moreno, V., Gioia-Patricola, L., Guino, E., Navarro, M., de Oca, J., Capella, G., u. a. (2003). Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFKB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Research*, 63(13), 3560-3566.
- Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3), 556 -565.
- Lee, S., Park, Y., Dellsperger, K. C., & Zhang, C. (2011). Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*.
- Lee, S., Park, Y., Zuidema, M. Y., Hannink, M., & Zhang, C. (2011). Effects of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular diseases. *World Journal of Cardiology*, 3(1), 18-24.
- Lee, Y.-J., Han, S. B., Nam, S.-Y., Oh, K.-W., & Hong, J. T. (2010). Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacal Research*, 33(10), 1539-1556.
- Lees, S. J., & Booth, F. W. (2005). Physical inactivity is a disease. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 95, 73-79.
- Li, K., Liu, S., Yao, S., Wang, B., Dai, D., & Yao, L. (2009). Interaction between interleukin-8 and methylenetetrahydrofolate reductase genes modulates Alzheimer's disease risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(3), 286-291.
- Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135-1143.
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., u. a. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England Journal of Medicine*, 343(2), 78-85.

- Lightfoot, J. T., Turner, M. J., Pomp, D., Kleeberger, S. R., & Leamy, L. J. (2008). Quantitative trait loci for physical activity traits in mice. *Physiological Genomics*, 32(3), 401-408.
- Lindström, Jaana, Ilanne-Parikka, P., Peltonen, M., Aunola, S., Eriksson, Johan G, Hemiö, K., Hämäläinen, H., u. a. (2006). Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368(9548), 1673-1679.
- Lithgow, D., & Covington, C. (2005). Chronic inflammation and breast pathology: a theoretical model. *Biological Research for Nursing*, 7(2), 118-129.
- Little, J., Khoury, Muin J, Bradley, L., Clyne, M., Gwinn, M., Lin, Bruce, Lindegren, M.-L., u. a. (2003). The human genome project is complete. How do we develop a handle for the pump? *American Journal of Epidemiology*, 157(8), 667-673.
- Liu, Yani, Hulten, L. M., & Wiklund, O. (1997). Macrophages Isolated From Human Atherosclerotic Plaques Produce IL-8, and Oxysterols May Have a Regulatory Function for IL-8 Production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(2), 317-323.
- Lloyd, T., Chinchilli, V. M., Rollings, N., Kieselhorst, K., Tregea, D. F., Henderson, N. A., & Sinoway, L. I. (1998). Fruit consumption, fitness, and cardiovascular health in female adolescents: the Penn State Young Women's Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(4), 624-630.
- Loos, R. J. F. (2009). Recent progress in the genetics of common obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(6), 811-829.
- Loscalzo, J., Kohane, I., & Barabasi, A.-L. (2007). Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular Systems Biology*, 3, 124.

- Macciò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Floris, C., Massa, D., Astara, G., u. a. (2010). Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 88(7), 677-686.
- Madeleine, M. M., Johnson, L. G., Malkki, M., Resler, A. J., Petersdorf, E. W., McKnight, B., & Malone, K. E. (2011). Genetic variation in proinflammatory cytokines IL6, IL6R, TNF-region, and TNFRSF1A and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*.
- Manni, L., Nikolova, V., Vyagova, D., Chaldakov, G. N., & Aloe, L. (2005). Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 102(1), 169-171.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436-444.
- Mardis, E. R. (2006). Anticipating the 1,000 dollar genome. *Genome Biology*, 7(7), 112.
- Matsushita, S, Arai, H., Matsui, T., Yuzuriha, T., Urakami, K., Masaki, T., & Higuchi, S. (2005). Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 112(5), 703-711.
- Matthews, V. B., Aström, M.-B., Chan, M H S, Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O., Akerström, T., u. a. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52(7), 1409-1418.
- McGuire, A. L., Diaz, C. M., Wang, T., & Hilsenbeck, S. G. (2009). Social networkers' attitudes toward direct-to-consumer personal genome testing. *The American Journal of Bioethics: AJOB*, 9(6-7), 3-10.
- Mead, G. E., Morley, W., Campbell, P., Greig, C. A., McMurdo, M., & Lawlor, D. A. (2009). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (3), CD004366.

- Mikail, C. N. (2008). *Public Health Genomics*. John Wiley & Sons.
- Mishra, N. C. (2010). *Introduction to Proteomics: Principles and Applications*. John Wiley and Sons.
- Möhlig, M., Boeing, H., Spranger, J., Osterhoff, M., Kroke, A., Fisher, E., Bergmann, M. M., u. a. (2004). Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(4), 1885-1890.
- Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F., & Gerberding, J. L. (2004). Actual Causes of Death in the United States, 2000. *JAMA*, *291*(10), 1238-1245.
- Moleres, A., Rendo-Urteaga, T., Azcona, C., Martínez, J A, Gómez-Martínez, S., Ruiz, J. R., Moreno, L. A., u. a. (2009). Il6 gene promoter polymorphism (-174G/C) influences the association between fat mass and cardiovascular risk factors. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *65*(4), 405-413.
- Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vlems, F. A., van der Tweel, I., Schuit, A Jantine, Voskuil, D. W., & van Leeuwen, F. E. (2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *18*(1), 137-157.
- Monninkhof, E. M., Peeters, P. H. M., & Schuit, Albertine J. (2007). Design of the sex hormones and physical exercise (SHAPE) study. *BMC Public Health*, *7*, 232.
- Montague, C. T., & O'Rahilly, S. (2000). The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, *49*(6), 883-888.
- Müller, M., & Kersten, S. (2003). Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews. Genetics*, *4*(4), 315-322.
- N'Guessan, P. D., Riediger, F., Vardarova, K., Scharf, S., Eitel, J., Opitz, B., Slevogt, H., u. a. (2009). Statins Control Oxidized LDL-Mediated Histone Modifications and Gene Expression in Cultured Human Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *29*(3), 380-386.

- Nader, G. A., & Lundberg, I. E. (2009). Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(6), 599-603.
- Naugler, W. E., & Karin, M. (2008). The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 14(3), 109-119.
- NCEP-ATP-III. (o.J.): <http://www.cardiometabolic-risk.org/evaluating-cmr/metabolic-syndrome-and-type-2-diabetescvd-risk/ncep-atp-iii/page/5/index.html#EbookPage> eingesehen am 13.6.2008 um 13.15
- Nemet, D., Wang, P., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Tanaka, S., Engelman, L., & Cooper, D. M. (2003). Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatric Research*, 53(1), 148-152.
- Nielsen, A. R., Hojman, P., Erikstrup, C., Fischer, Ch. P., Plomgaard, P., Mounier, R., Mortensen, O. H., u. a. (2008). Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(11), 4486-4493.
- Nielsen, A. R., Mounier, R., Plomgaard, P., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Speerschneider, T., Pilegaard, H., u. a. (2007). Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fibre type composition. *The Journal of Physiology*, 584(Pt 1), 305-312.
- Nieman, D. C., Davis, J. M., Henson, D. A., Walberg-Rankin, J., Shute, M., Dumke, C. L., Utter, A. C., u. a. (2003). Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 94(5), 1917-1925.
- Noble, E. E., Billington, C., Kotz, C. M., & Wang, Chuanfeng. (2011). The lighter side of BDNF. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.

- Oberbach, A., Lehmann, S., Kirsch, K., Krist, J., Sonnabend, M., Linke, A., Tönjes, A., u. a. (2008). Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 159(2), 129-136.
- Oberbach, A., Tönjes, A., Klötting, Nora, Fasshauer, M., Kratzsch, J., Busse, M. W., Paschke, Ralf, u. a. (2006). Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 154(4), 577-585.
- Olden, K, & Wilson, S. (2000). Environmental health and genomics: visions and implications. *Nature Reviews. Genetics*, 1(2), 149-153.
- Olden, Kenneth. (2004). Relevance of the National Institute of Health Roadmap initiatives to the field of environmental health. *Environmental Health Perspectives*, 112(3), A145-146.
- Ostrowski, K., Hermann, C., Bangash, A., Schjerling, P., Nielsen, J. N., & Pedersen, B K. (1998). A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *The Journal of Physiology*, 513 (Pt 3), 889-894.
- Paffenbarger, R. S., Jr, Lee, I. M., & Leung, R. (1994). Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 377, 16-22.
- Paffenbarger, R. S., Kampert, J. B., Lee, I. M., Hyde, R. T., Leung, R. W., & Wing, A. L. (1994). Changes in physical activity and other lifeway patterns influencing longevity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 26(7), 857-865.
- Pakiz, B., Flatt, S. W., Bardwell, W. A., Rock, C. L., & Mills, P. J. (2011). Effects of a Weight Loss Intervention on Body Mass, Fitness, and Inflammatory Biomarkers in Overweight or Obese Breast Cancer Survivors. *International Journal of Behavioral Medicine*.

- Park, H. R., Park, M., Choi, J., Park, K.-Y., Chung, H. Y., & Lee, J. (2010). A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience Letters*, *482*(3), 235-239.
- Patch, C., Sequeiros, J., & Cornel, M. C. (2009). Direct to consumer genetic tests. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *17*(9), 1111.
- Payer, J., Jackuliak, P., & Nagyová, M. (2010). [Obesity and a risk of carcinoma]. *Vnitřní Lékařství*, *56*(10), 1082-1087.
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, *16*(S1), 3-63.
- Pedersen, B. K. (2009). The diseasome of physical inactivity and the role of myokines in muscle fat cross talk. *The Journal of Physiology*, *587*(23), 5559-5568.
- Pedersen, B. K. (2006). The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays in Biochemistry*, *42*, 105-117.
- Pedersen, B. K., Akerström, T. C. A., Nielsen, Anders R, & Fischer, Christian P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *103*(3), 1093-1098.
- Pedersen, M., Steensberg, Adam, Keller, Charlotte, Osada, Takaya, Zacho, M., Saltin, Bengt, Febbraio, M. A, u. a. (2004). Does the aging skeletal muscle maintain its endocrine function? *Exercise Immunology Review*, *10*, 42-55.
- Pérusse, L., Després, J. P., Lemieux, S., Rice, T., Rao, D. C., & Bouchard, C. (1996). Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec family study. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *45*(3), 378-382.
- Pickup, J. C., Mattock, M. B., Chusney, G. D., & Burt, D. (1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*, *40*(11), 1286-1292.

- Pitkala, K. H., Raivio, M. M., Laakkonen, M.-L., Tilvis, R. S., Kautiainen, H., & Strandberg, T. E. (2010). Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with Alzheimer's disease--a randomized, controlled trial. Study protocol. *Trials*, *11*, 92.
- Pivac, N., Nikolac, M., Nedic, G., Mustapic, M., Borovecki, F., Hajnsek, S., Presecki, P., u. a. (2011). Brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*(2), 356-362.
- Pott, G. (2007). *Das metabolische Syndrom: Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus mit den Folgen Herzinfarkt und Schlaganfall*. Schattauer Verlag.
- Powell, K. E., Thompson, P. D., Caspersen, C. J., & Kendrick, J. S. (1987). Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annual Review of Public Health*, *8*, 253-287.
- Qi, L., van Dam, R. M., Meigs, J. B., Manson, J. E., Hunter, D., & Hu, F. B. (2006). Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. *Human Molecular Genetics*, *15*(11), 1914-1920.
- Qin, L., Knol, M. J., Corpeleijn, E., & Stolk, R. P. (2010). Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *European Journal of Epidemiology*, *25*(1), 5-12.
- Quinn, L. S., Anderson, B. G., Strait-Bodey, L., Stroud, A. M., & Argilés, Josép M. (2009). Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *296*(1), E191-202.
- Quinn, L. S., Strait-Bodey, L., Anderson, B. G., Argilés, Josep M, & Havel, P. J. (2005). Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway. *Cell Biology International*, *29*(6), 449-457.
- Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology & Medicine*, *44*(2), 153-159.

- Radak, Z., Hart, N., Sarga, L., Koltai, E., Atalay, M., Ohno, H., & Boldogh, I. (2010). Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 20(3), 777-783.
- Rentzos, M., Zoga, M., Paraskevas, G. P., Kapaki, E., Rombos, A., Nikolaou, C., Tsoutsou, A., u. a. (2006). IL-15 is elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19(2), 114-117.
- Ribeiro, F., Alves, A. J., Duarte, J. A., & Oliveira, J. (2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*, 141(3), 214-221.
- Rice, T., Després, J. P., Daw, E. W., Gagnon, J., Borecki, I. B., Pérusse, L., Leon, A. S., u. a. (1997). Familial resemblance for abdominal visceral fat: the HERITAGE family study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(11), 1024-1031.
- Rich, S. S. (1990). Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective. *Diabetes*, 39(11), 1315-1319.
- Riechman, S. E., Balasekaran, G., Roth, S. M., & Ferrell, R. E. (2004). Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97(6), 2214-2219.
- Rios, D. L. S., Cerqueira, C. C. S., Bonfim-Silva, R., Araújo, L. J., Pereira, J. F., Gadelha, S. R., & Barbosa, A. A. L. (2010). Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians. *Cytokine*, 50(3), 292-296.
- Ritchie, S. A., & Connell, J. M. C. (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 17(4), 319-326.

- Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology*, *64*(4), 355-365.
- Rothman, N., Wacholder, S., Caporaso, N. E., Garcia-Closas, M., Buetow, K., & Fraumeni, J. F. (2001). The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1471*(2), C1-10.
- Rubin, D. A., & Hackney, A. C. (2010). Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: influence of physical activity. *Medicine and Sport Science*, *55*, 43-55.
- Rus, H. G., Vlaicu, R., & Niculescu, F. (1996). Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*, *127*(2), 263-271.
- Ryoo, S.-W., Kim, D.-U., Won, M., Chung, K.-S., Jang, Y.-J., Oh, G.-T., Park, S.-K., u. a. (2004). Native LDL induces interleukin-8 expression via H₂O₂, p38 Kinase, and activator protein-1 in human aortic smooth muscle cells. *Cardiovascular Research*, *62*(1), 185 -193.
- de Salles, B. F., Simão, R., Fleck, S. J., Dias, I., Kraemer-Aguiar, L. G., & Bouskela, E. (2010). Effects of Resistance Training on Cytokines. *International Journal of Sports Medicine*.
- Samitz, G. (2002). *Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie: evidenzbasierter Leitfaden für Klinik und Praxis*. Marseille.
- Sansone, P., Storci, G., Tavolari, S., Guarnieri, T., Giovannini, C., Taffurelli, M., Ceccarelli, C., u. a. (2007). IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. *The Journal of Clinical Investigation*, *117*(12), 3988-4002.

- Sartorio, A., Agosti, F., De Col, A., Mornati, D., Francescato, M. P., & Lazzer, S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome in Caucasian obese children and adolescents: comparison between three different definition criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(2), 341-342.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I.: (2003). Diagnostische Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV-TR. Hogrefe.
- Sato, Y. (2005). IL-10 deficiency leads to somatic mutations in a model of IBD. *Carcinogenesis*, 27(5), 1068-1073.
- Scarpace, P J, Matheny, M., & Zhang, Y. (2010). Wheel running eliminates high-fat preference and enhances leptin signaling in the ventral tegmental area. *Physiology & Behavior*, 100(2), 173-179.
- Schaefer, H., & Blohmke, M. (1972). *Sozialmedizin: Einführung in die Ergebnisse und Probleme der Medizin-Soziologie und Sozialmedizin, von Hans Schaefer und Maria Blohmke*. G. Thieme.
- Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Sharrett, A. R., Lindberg, G., Savage, P. J., Offenbacher, S., Azambuja, M. I., u. a. (1999). Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*, 353(9165), 1649-1652.
- Schooltink, H., & Rose-John, St. (2003). Das Zytokinnetzwerk. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 46(3), 188-196.
- Schröder, P. (2006). Der Status genombasierter Informationen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 49(12), 1219-1224.
- Schwandt, P. (2006). *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention*. Schattauer Verlag.

- Sie, M. P. S., Sayed-Tabatabaei, F. A., Oei, H.-H. S., Uitterlinden, André G, Pols, H. A. P., Hofman, Albert, van Duijn, Cornelia M, u. a. (2006). Interleukin 6 -174 g/c promoter polymorphism and risk of coronary heart disease: results from the rotterdam study and a meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(1), 212-217.
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2005). *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag.
- Sjöström, L., Kvist, H., Cederblad, A., & Tylén, U. (1986). Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *The American Journal of Physiology*, 250(6 Pt 1), E736-745.
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., u. a. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445(7130), 881-885.
- Slattery, M. L., Wolff, R. K., Herrick, J. S., Caan, B. J., & Potter, J. D. (2007). IL6 genotypes and colon and rectal cancer. *Cancer Causes & Control: CCC*, 18(10), 1095-1105.
- Sornelli, F., Fiore, M., Chaldakov, G. N., & Aloe, L. (2009). Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. *General Physiology and Biophysics*, 28 Spec No, 179-183.
- Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., Allen, H. L., u. a. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*.
- Starkie, R., Ostrowski, S. R., Jauffred, S., Febbraio, M., & Pedersen, Bente Klarlund. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(8), 884-886.
- Statistik Austria; (2009): Jahrbuch der Gesundheitsstatistik. Zugriff am 12.3.2011 unter: http://www.statistik.at/web_de/dynamic/services/publikationen/4/publdetail?id=4&listid=4&detail=543

- Statistik Austria (2008): Österreichisches Krebsregister (Stand 08.09.2010). Zugriff am 27.4.11 unter:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html
- Steensberg, Adam, Keller, Charlotte, Starkie, R. L., Osada, Takuya, Febbraio, Mark A., & Pedersen, Bente Klarlund. (2002). IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 283(6), E1272 -E1278.
- Stephens, J. W., Hurel, S. J., Cooper, J. A., Acharya, J., Miller, G. J., & Humphries, Steve E. (2004). A common functional variant in the interleukin-6 gene is associated with increased body mass index in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Molecular Genetics and Metabolism*, 82(2), 180-186.
- Stephens, J. W., Hurel, S. J., Lowe, G. D. O., Rumley, A., & Humphries, Steve E. (2007). Association between plasma IL-6, the IL6 -174G>C gene variant and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Molecular Genetics and Metabolism*, 90(4), 422-428.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Patel, H. R., u. a. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.
- Stern, M. P., Williams, K., González-Villalpando, C., Hunt, K. J., & Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27(11), 2676-2681.
- Stoica, A. L., Stoica, E., Constantinescu, I., Uscatescu, V., & Ginghina, C. (2010). Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and postoperative prognosis in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery: Official Publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, 52(1), 103-109.

- Sudhop, T. (2009). [Compassionate use of non-approved medicinal products. Legal basis and guidelines]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 52(4), 439-443.
- Tamura, Y., Watanabe, K., Kantani, T., Hayashi, J., Ishida, N., & Kaneki, M. (2011). *Endocrine Journal*, 58(3), 211-215.
- Terracciano, A., Martin, B., Ansari, D., Tanaka, T., Ferrucci, L., Maudsley, S., Mattson, M P, u. a. (2010). Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits. *Genes, Brain, and Behavior*, 9(5), 512-518.
- The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. (2002). *Diabetes Care*, 25(12), 2165-2171.
- Theodoropoulos, G., Papaconstantinou, I., Felekouras, E., Nikiteas, N., Karakitsos, P., Panoussopoulos, D., Lazaris, A. C., u. a. (2006). Relation between common polymorphisms in genes related to inflammatory response and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(31), 5037-5043.
- Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadottir, A., Styrkarsdottir, U., u. a. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41(1), 18-24.
- Thune, I., & Furberg, A. S. (2001). Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(6 Suppl), S530-550; discussion S609-610.
- Toft, A. D., Jensen, L. B., Bruunsgaard, H., Ibfelt, T., Halkjaer-Kristensen, J., Febbraio, M., & Pedersen, B. K. (2002). Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 283(1), C289-295.
- Tomasits, J., & Haber, P. (2007). *Leistungsphysiologie: Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur*. Springer.

- Tong, P., Prendergast, J. G., Lohan, A. J., Farrington, S. M., Cronin, S., Friel, N., Bradley, D. G., u. a. (2010). Sequencing and analysis of an Irish human genome. *Genome Biology*, 11(9), R91.
- Triplot, N. Sourij, H. (2010): Diabetes mellitus und endotheliale Dysfunktion. *Journal für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 3 (2), 20-24
- Trøseid, M., Lappegård, K. T., Claudi, T., Damås, J. K., Mørkrid, L., Brendberg, R., & Mollnes, T. E. (2004). Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal*, 25(4), 349 -355.
- Turner, R. C., Millns, H., Neil, H. A., Stratton, I. M., Manley, S. E., Matthews, D. R., & Holman, R. R. (1998). Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 316(7134), 823-828.
- Unwin, N., Gan, D., & Whiting, D. (2010). The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 2-3.
- Van Hoyweghen, I., & Horstman, K. (2008). European practices of genetic information and insurance: lessons for the Genetic Information Nondiscrimination Act. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 300(3), 326-327.
- Vanhecke, E., Adriaenssens, E., Verbeke, S., Meignan, S., Germain, E., Berteaux, N., Nurcombe, V., u. a. (2011). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 are expressed in breast cancer and can be targeted to inhibit tumor cell survival. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 17(7), 1741-1752.
- Varo, J. J., Martínez-González, M. A., De Irala-Estévez, J., Kearney, J., Gibney, M., & Martínez, J Alfredo. (2003). Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *International Journal of Epidemiology*, 32(1), 138-146.

- Vendramini, A. A., de Lábio, R. W., Rasmussen, L. T., Dos Reis, N. M., Minett, T., Bertolucci, P. H. F., de Souza Pinhel, M. A., u. a. (2011). Interleukin-8-251T > A, Interleukin-1 α -889C > T and Apolipoprotein E polymorphisms in Alzheimer's disease. *Genetics and Molecular Biology*, 34(1), 1-5.
- Vogiatzi, K., Apostolakis, S., Voudris, V., Thomopoulou, S., Kochiadakis, G. E., & Spandidos, D. A. (2008). Interleukin 8 and susceptibility to coronary artery disease: a population genetics perspective. *Journal of Clinical Immunology*, 28(4), 329-335.
- Voineskos, A. N., Lerch, J. P., Felsky, D., Shaikh, S., Rajji, T. K., Miranda, D., Lobaugh, N. J., u. a. (2011). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and prediction of neural risk for Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 198-206.
- Vozarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, P. A., Bogardus, C., & Pratley, R. E. (2001). Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obesity Research*, 9(7), 414-417.
- Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, 21(6), 697-738.
- Walsh, K. (2009). Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 73(1), 13-18.
- Wang, Chuanfeng, Bomberg, E., Billington, C. J., Levine, A. S., & Kotz, C. M. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hypothalamic ventromedial nucleus increases energy expenditure. *Brain Research*, 1336, 66-77.
- Wang, Chuanfeng, Bomberg, E., Levine, A., Billington, C., & Kotz, C. M. (2007). Brain-derived neurotrophic factor in the ventromedial nucleus of the hypothalamus reduces energy intake. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(3), R1037-1045.

- Wang, Ch., Godar, R. J., Billington, C. J., & Kotz, C. M. (2010). Chronic administration of brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reverses obesity induced by high-fat diet. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(5), R1320-1332.
- Wareham, N. J., van Sluijs, E. M. F., & Ekelund, U. (2005). Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 64(2), 229-247.
- Weineck, J. (2004). *Sportbiologie*. Spitta Verlag GmbH & Co. KG.
- Weis, J., & Boehncke, A. (2011). [Psychological comorbidity in patients with cancer]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 54(1), 46-51.
- Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1111-1119.
- WHO (2010): Obesity Zugriff am 15.1.2010 unter: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>
- WHO (2008): Global Recommendations on Physical Activity for Health. Zugriff am 13.12.2010 unter http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf
- Willard, H. F., Angrist, M., & Ginsburg, G. S. (2005). Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1460), 1543-1550.
- Willard, H., & Ginsburg, G. (2008). *Genomic and Personalized Medicine*. Academic Pr.
- Williamson, D. F., & Pamuk, E. R. (1993). The association between weight loss and increased longevity. A review of the evidence. *Annals of Internal Medicine*, 119(7 Pt 2), 731-736.
- Winzer, B. M., Whiteman, D. C., Reeves, M. M., & Paratz, J. D. (2011). Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes & Control: CCC*.

- Wolin, K. Y., Yan, Y., Colditz, G A, & Lee, I.-M. (2009). Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, *100*(4), 611-616.
- Wu, X., Hsueh, H., Kastin, A. J., He, Y., Khan, R. S., Stone, K. P., Cash, M. S., et al. (2011). Interleukin-15 affects serotonin system and exerts antidepressive effects through IL15R α receptor. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(2), 266-278.
- Yaghjian, L., & Colditz, Graham A. (2011). Estrogens in the breast tissue: a systematic review. *Cancer Causes & Control*, *22*(4), 529-540.
- Yamanaka, M., Itakura, Y., Tsuchida, A., Nakagawa, T., & Taiji, M. (2008). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents the development of diabetes in prediabetic mice. *Biomedical Research (Tokyo, Japan)*, *29*(3), 147-153.
- Yancey, A. K., Fielding, J. E., Flores, G. R., Sallis, J. F., McCarthy, W. J., & Breslow, L. (2007). Creating a robust public health infrastructure for physical activity promotion. *American Journal of Preventive Medicine*, *32*(1), 68-78.
- Yang, Y.-Y., Hu, C.-J., Chang, S.-M., Tai, T.-Y., & Leu, S.-J. (2004). Aspirin inhibits monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 expression in TNF- α stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis*, *174*(2), 207-213.
- Yaturu, S., Daberry, R. P., Rains, J., & Jain, S. (2006). Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine*, *34*(3-4), 219-223.
- You, T., Yang, R., Lyles, M. F., Gong, D., & Nicklas, B. J. (2005). Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *288*(4), E741-747.
- Yu, K.-D., Di, G.-H., Fan, L., Chen, A.-X., Yang, C., & Shao, Z.-M. (2009). Lack of an association between a functional polymorphism in the interleukin-6 gene promoter and breast cancer risk: a meta-analysis involving 25,703 subjects. *Breast Cancer Research and Treatment*, *122*(2), 483-488.

- Yudkin, J. S. (2007). Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Métabolisme*, 39(10), 707-709.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., u. a. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 366(9497), 1640-1649.
- Zhang, H., & Zhang, C. (2009). Regulation of Microvascular Function by Adipose Tissue in Obesity and Type 2 Diabetes: Evidence of an Adipose-Vascular Loop. *American Journal of Biomedical Sciences*, 1(2), 133-142.
- Zhang, Y., & Scarpace, P. J. (2006). The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiology & Behavior*, 88(3), 249-256.
- Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., D'Andrea, F., u. a. (2002). Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7), 804-809.
- Zierath, J. R., Livingston, J. N., Thörne, A., Bolinder, J., Reynisdottir, S., Lönnqvist, F., & Arner, P. (1998). Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*, 41(11), 1343-1354.
- Zou, Y.-F., Ye, D.-Q., Feng, X.-L., Su, H., Pan, F.-M., & Liao, F.-F. (2010). Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 535-544.

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Public Health Genomics Rahmenkonzept der GRAPH- Int, (W. Burke u. a., 2006)	34
Abbildung 2: Die Folgen körperlicher Inaktivität (modifiziert nach Pedersen, 2009)	60
Abbildung 3: Gefäßwandveränderung bei Atherosklerose (nach Silbernagl & F. Lang, 2005, S 237).	89
Abbildung 4: Prävalenz der Alzheimer-Demenz mit unterschiedlichen Schweregraden (Graham u. a., 1997 zit. in Förstl u. a., 1999, S 10;)	106

10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: IDF Definition das metabolische Syndrom. (Alberti, K. G., & Zimmet, P Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. <i>Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association</i> , 15(7), 539-553.)	57
Tabelle 2: Zytokingruppen und ihre Funktion. (Schooltink, H., & Rose-John, St. (2003). Das Zytokinnetzwerk. <i>Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz</i> , 46(3), 188-196.)	61
Tabelle 3: Myokin Expression abhängig von Belastungsform. Eigene Darstellung.	78
Tabelle 4: Diagnosekriterien der DSM-IV. Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I.: (2003). Diagnostische Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV-TR. Hogrefe.	110

Eidesstaatliche Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde vom Verfasser selbstständig und nur mit den ausgewiesenen Hilfsmitteln erstellt. Sie wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von einer anderen Person vorgelegt.

LEBENS LAUF

MARTIN SACHS

Geburtsdatum 02.05.1984

Geburtsort: Egg, Vorarlberg

Schulbildung

09/98 – 07/02 Sportgymnasium Dornbirn-Schoren

Studium

10/04 – 10/08 Studium Sportmanagement an der Uni Wien
Abschluss Bakkalaureat Oktober 2008

09/07 – 02/08 Erasmusaufenthalt in Huelva, Spanien

Praktika

10/08 – 06/09 WAT – Übungsleiter
Durchführung von Kinderturnstunden
Wien

08/07 – 09/07 Projekt Esfera
Betreuung von lernschwachen Kindern und Kindern mit
Behinderung, Betreuer
Niederösterreich

03/07 – 06/07 Projekt Schulsportfest
Eventorganisation, Projektleiter
Mödling

02/07 – 08/07 Praktikum Austrian Pokersport Association A.P.S.A
Eventmarketing, Eventorganisation
Wien

Beschäftigungen

12/10 – 03/11	Schischule Stuben Snowboardlehrer Stuben am Arlberg
12/09 – 04/10	Schischule Oberlech Snowboardlehrer Oberlech
07/08 – 08/08	Skala- Blue Box Eventmanagement, Organisation Wien
05/08 – 06/08	Mrad GmbH Schankhilfe Wien
03/08 – 04/08	Snowboardinstructor Schischule Oberlech Lech
12/07 – 01/08	Livit Trading Shopassistent Barcelona
04/07 – 06/07	Badminton und Sporttrainer Sportscompany Wien Mitarbeit Bewegung findet Stadt Verschiedene Sporttrainings mit Kindern und Jugendlichen Wien
09/06 – 11/06	Servicearbeiter Plutzerbräu Wien