



universität  
wien

# MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität  
und den genetischen Varianten im Leptin, Leptin Re-  
zeptor und Melanocortin-4 Rezeptor

Verfasser

Mario Klepic

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, im Januar 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuerin:

Dr. Barbara Wessner

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde daher weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von anderen Personen (z.B. Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.

Wien, im Januar 2011

Mario Klepic

## **Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Barbara Wessner, denn durch Ihre sehr freundliche, geduldige und zuvorkommende Hilfe war es mir möglich, diese Magisterarbeit in der jetzigen Form zu verfassen.

Einen besonderen Dank richte ich an meine Ehefrau Tabitha, die mir während der Studienzzeit und auch während der Magisterarbeit hilfreich und motivierend zur Seite gestanden ist.

Weiters bedanke ich mich bei meinem Freund Wilfried Prokop für das sorgfältige, aufwendige und kritische Korrekturlesen. Einen Dank auch an Frau Isabella Gruber, die mir bei vielen englischsprachigen Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Vielen Dank,

Mario Klepic

## Zusammenfassung

Die Menschen unterscheiden sich untereinander in ihrem Genom lediglich um 0,1 %. Trotzdem haben die genetischen Faktoren einen großen Einfluss auf das Verhalten der Menschen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit bestimmte Sequenzvarianten die körperliche Aktivität und das Körpergewicht beeinflussen. Die körperliche Aktivität hängt zu fast 30% von genetischen Faktoren ab. Verschiedene genetische Polymorphismen beeinflussen, neben dem Bewegungs- und Ernährungsverhalten sowie weiteren Umweltfaktoren, das Körpergewicht. Im Rahmen dieser Arbeit sollen die genetischen Varianten im Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor, die in der Fachliteratur vor allem mit der Gewichtsregulation in Zusammenhang stehen, untersucht werden. Erklärtes Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob diese genetischen Varianten in Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität stehen. Die niedrige Befolgungsrate von Interventionen zur körperlichen Aktivität deutet insbesondere darauf hin, dass die genetische Veranlagung des menschlichen Körpers mit ausschlaggebend ist.

An dieser Studie nahmen insgesamt 161 anonymisierte untrainierte Personen bzw. GesundheitssportlerInnen teil, 86 Frauen und 75 Männer. Speichelproben wurden mittels einer Mundspüllösung abgenommen und die enthaltene DNA wurde extrahiert. Die einzelnen Polymorphismen wurden mittels TaqMan Primer und Probensets genotypisiert. Die körperliche Aktivität wurde mittels eines evaluierten Fragebogens erhoben.

Folgende Polymorphismen wurden untersucht:

- Leptin – A19G (dbSNP Datenbank: rs2167270)
- Leptin Rezeptor – Gln 223 Arg (dbSNP Datenbank: rs1137101)
- Melanocortin-4-Rezeptor – 5720278G>A (dbSNP Datenbank: rs17700633)

Alle drei Gene haben einen wichtigen Einfluss auf die Energiehomöostase, sprich auf die Aufnahme und den Verbrauch von Energie. Zu allen drei Polymorphismen gibt es mehrere Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen den genetischen Varianten und dem Körpergewicht beobachtet wurde, wobei teilweise eine signifikante Assoziation zu verzeichnen war. In einigen wenigen Studien wurde auch untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen genetischen Varianten und der körperlichen Aktivität gibt. Da die wissenschaftliche Forschung zu dieser Fragestellung noch nicht genügend weit fortgeschritten ist, war es daher umso schwieriger in diesen Bereich zu forschen.

Die folgenden wissenschaftlichen Fragestellungen können wie folgt beantwortet werden:

1. Inwiefern korreliert das Körpergewicht von Kontrollpersonen mit den Häufigkeiten der einzelnen Polymorphismen in den Genen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor?

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen und dem Body-Mass-Index.

2. Inwiefern beeinflussen die Polymorphismen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor das Ausmaß der körperlichen Aktivität der ProbandInnen?

Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen und der körperlichen Aktivität.

Eine weitere Untersuchung ergab, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index bzw. der körperlichen Aktivität bzw. einer genetischen Variante der drei untersuchten Gene besteht.

Die Tatsache, dass kein Effekt gefunden wurde, kann 2 Gründe haben: zum einem war die Power der Studie zu schwach oder die Messung der körperlichen Aktivität war zu ungenau.

## Abstract

People differ among their genes by only 0.1%. Still, the genetic factors influence human behavior very much. Hence, this thesis has examined in which way certain sequence variations influence our physical activity. This depends on genetic factors by almost 30%. Apart from exercise and nutrition as well as further environmental factors, various genetic polymorphisms influence weight. In this paper the genetic variants in leptin, leptin receptor and melanocortin-4-receptor which, amongst specialist literature, are in relation with weight regulation, are examined. It was a clear goal of this paper to find out if these genetic variants are to be seen in relation to physical activity. The low observance rate to intervention regarding physical activity hints in particular to the fact that genetic predisposition of the human body is involved.

Part of this study were 161 sedentary and active persons. Of them, 86 were female and 75 male. Saliva samples were taken by the use of a mouthwash solution and extraction of the containing DNA. The single polymorphisms were genotyped by the use of TaqMan Primer and Sample sets which were designed with the help of Applied Biosystems. Physical Activity was collected by an evaluated questionnaire.

Following polymorphisms were examined:

- leptin – A19G (dbSNP Datenbank: rs2167270)
- leptin receptor – Gln 223 Arg (dbSNP Datenbank: rs1137101)
- melanocortin-4-receptor – 5720278G>A (dbSNP Datenbank: rs17700633)

All three polymorphisms have some influence on energy homoeostasis – the intake and consumption of energy. There are various studies of all three polymorphisms which show a link between genetic variation and weight, and sometimes a significant correlation was found. A correlation between these genetic variants and physical activity was examined by some fewer studies. As scientific research has not reached a far enough point it was, as a result, even more difficult to do some research in this field.

The following scientific questions could be answered as follows:

1. In which way does body weight of control persons correlate with the frequencies of the polymorphisms in the genes leptin, leptin receptor and melanocortin-4-receptor?

There is no significant correlation between a genetic variation of any of the three researched polymorphisms and the Body-Mass-Index.

2. How do the polymorphisms leptin, leptin receptor and melanocortin-4-receptor influence the magnitude of the physical activity of the test persons?

Statistical evaluation did not show any significant correlation between a genetic variation of the three researched polymorphisms and physical activity.

Further research showed that there is no significant correlation between sex, BMI, physical activity and a genetic variation of the three researched polymorphisms respectively.

## INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	9
2. Literaturüberblick .....	11
2.1 Körpergewicht – körperliche Aktivität.....	11
2.1.1 Gewichtsklassifikation.....	11
2.1.1.1 Body-Mass-Index (BMI) .....	11
2.1.1.2 Hautfaltendickenmessung (Kalipermetrie) .....	14
2.1.1.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA).....	15
2.1.1.4 Infrarotreflektometrie.....	16
2.1.1.5 Hydrodensitometrie.....	17
2.1.1.6 Taillen-Hüft-Verhältnis (Waist-Hip-Ratio) .....	17
2.1.1.7 Taillenumfang .....	18
2.1.2 Übergewicht, Adipositas .....	19
2.1.3 Energiehaushalt.....	24
2.1.3.1 Allgemeines .....	24
2.1.3.2 Energieaufnahme .....	25
2.1.3.3 Energieverbrauch bzw. Energieumsatz.....	27
2.1.3.4 Energiegleichgewicht.....	32
2.1.3.5 Häufigste Irrtümer .....	33
2.2 Genetische Variation .....	36
2.2.1 Leptin .....	38
2.2.1.1 Allgemeines .....	38
2.2.1.2 Leptin und Körpergewicht .....	40
2.2.1.3 Genetische Varianten im Leptin und körperliche Aktivität.....	41
2.2.2 Leptin Rezeptor .....	43
2.2.2.1 Allgemeines .....	43
2.2.2.2 Genetische Varianten im Leptin Rezeptor und Körpergewicht .....	43
2.2.2.3 Genetische Varianten im Leptin Rezeptor und körperliche Aktivität .....	44
2.2.3 Melanocortin-4 Rezeptor .....	45
2.2.3.1 Allgemeines .....	45
2.2.3.2 Genetische Varianten im MC-4 Rezeptor und Körpergewicht .....	45
2.2.3.3 Genetische Varianten im MC-4 Rezeptor und körperliche Aktivität .....	46
3. ProbandInnen .....	47
3.1 Anzahl der ProbandInnen und Rekrutierung.....	47
3.2 Einschlusskriterien .....	47
3.3 Ausschlusskriterien .....	48
4. Methodik .....	49
4.1 Erfassung der körperlichen Aktivität .....	49
4.2 DNA-Isolation .....	51
4.3 Bestimmung der Polymorphismen mittels PCR .....	54
4.3.1 Festlegung der optimalen DNA-Konzentration.....	56
4.3.2 Vorbereitungen für die PCR.....	58
4.3.3 Polymerase Kettenreaktion PCR .....	60
4.3.4 Interpretation der Ergebnisse.....	63
5. Auswertung.....	64
5.1 Leptin A19G (rs2167270) .....	66
5.2 LEPR Q223R (rs1137101).....	71

5.3 MC4R A5720278G (rs17700633) .....	76
6. Zusammenfassung und Schlussbemerkung.....	81
7. Literaturverzeichnis.....	84
8. Abbildungsverzeichnis .....	88
9. Tabellenverzeichnis .....	89
10. Anhang .....	90
10.1 Fragebogen.....	90
10.2 Probandeninformation und Einwilligungserklärung .....	95
11. Lebenslauf .....	101

# 1. Einleitung

Obwohl die Menschen 99,9 % ihrer DNA-Sequenz mit der übrigen Bevölkerung teilen, genügen die restlichen 0,1 %, um jedes Individuum einzigartig zu machen (Roth, 2007).

Nach derzeitigen Schätzungen ist die sportliche Leistungsfähigkeit zu ca. 25-40 % von genetischen Faktoren abhängig. Bestimmte Sequenzvarianten können somit die Prädisposition für eine Spitzenleistung beeinflussen (MacArthur & North, 2005). Analog zu dieser Erkenntnis soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwieweit bestimmte Sequenzvarianten die körperliche Aktivität und das Körpergewicht beeinflussen. Bouchard, Malina und Pérusse (1997, S. 126) schreiben, dass die körperliche Aktivität zu 29% von genetischen Faktoren abhängig ist.

Verschiedene genetische Polymorphismen beeinflussen, neben dem Bewegungs- und Ernährungsverhalten sowie weiteren Umweltfaktoren, das Körpergewicht. Im Rahmen dieser Arbeit sollen die genetischen Varianten im Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor, die in der Fachliteratur vor allem mit der Gewichtsregulation in Zusammenhang stehen, untersucht werden.

Da Übergewicht und Adipositas mittlerweile Zivilisationskrankheiten geworden sind und auch in Zusammenhang mit den oben erwähnten genetischen Varianten stehen können, soll in dieser Arbeit ebenfalls auf diese Problematik eingegangen werden (Bachl, Schwarz & Zeibig, 2006, S. 43).

Es ergeben sich folgende wissenschaftliche Fragestellungen:

1. Inwiefern korreliert das Körpergewicht von Kontrollpersonen mit den Häufigkeiten der einzelnen Polymorphismen in den Genen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor?
2. Inwiefern beeinflussen die Polymorphismen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor das Ausmaß der körperlichen Aktivität der ProbandInnen?

Als Einstieg (2. Kapitel) in die vorliegende Arbeit wird zunächst ein Überblick über die relevante Fachliteratur gegeben. Dabei sollen der derzeitige Wissensstand angeführt und gleichzeitig für die Arbeit grundlegende Begriffe erläutert werden, welche speziell in der Sportwissenschaft nicht so geläufig sind.

Weiters wird im 3. Kapitel das ProbandInnenkollektiv näher beschrieben. Hierfür wurden

genaue Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Einen Überblick über die Forschungsmethode soll das 4. Kapitel geben, dabei sollen vor allem die DNA-Isolation, das Real-time Genotyping und der Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität beschrieben und erklärt werden.

Das 5. und letzte Kapitel der vorliegenden Arbeit soll das Thema „Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und den genetischen Varianten im Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4 Rezeptor“ mit der Auswertung und Analyse der quantitativen Erhebung beenden.

Da es in dieser sportwissenschaftlichen Arbeit zu einigen Überschneidungen mit den Themengebieten Physiologie, Ernährung, Medizin und Molekularbiologie kommt, versucht der Autor, notwendige Inhalte klar und präzise anhand der jeweiligen Fachliteratur zu erläutern.

## 2. Literaturüberblick

Als Einstieg in die vorliegende Arbeit wird zunächst ein Überblick über die relevante Fachliteratur gegeben. Dabei sollen ebenfalls die für diese Arbeit ausschlaggebenden Begriffe erläutert und beschrieben werden.

### 2.1 Körpergewicht – körperliche Aktivität

#### 2.1.1 Gewichtsklassifikation

##### 2.1.1.1 Body-Mass-Index (BMI)

Zur Gewichtsklassifikation wird heute vorwiegend der sogenannte Body-Mass-Index (BMI) (Deutsch: Körper-Masse-Index) herangezogen, da er relativ gut mit dem Gesamtkörperfett korreliert. Trotzdem kann z.B. ein Mann mit einem BMI von 28 kg/m<sup>2</sup> (Eine Person mit einem BMI zwischen 25 kg/m<sup>2</sup> und 30 kg/m<sup>2</sup> wäre nach den Angaben der Weltgesundheitsorganisation bereits übergewichtig) immer noch einen niedrigen Körperfettanteil aufweisen, da ein hohes Körpergewicht nicht nur aus Fett, sondern auch aus Muskelmasse resultieren kann – wie z.B. bei einem durchtrainierten Athleten (Biesalski & Grimm, 2002, S. 12).

Zur genauen Analyse der Körperkomposition können andere Messungen vorgenommen werden – ein Überblick dieser Messungen folgt auf den nächsten Seiten.

An dieser Stelle möchte erwähnt sein, dass in dieser Arbeit bewusst nicht mehr auf den veralteten Broca-Index eingegangen wird, da er vom Body-Mass-Index mittlerweile abgelöst wurde.

Der BMI wird wie folgt berechnet:

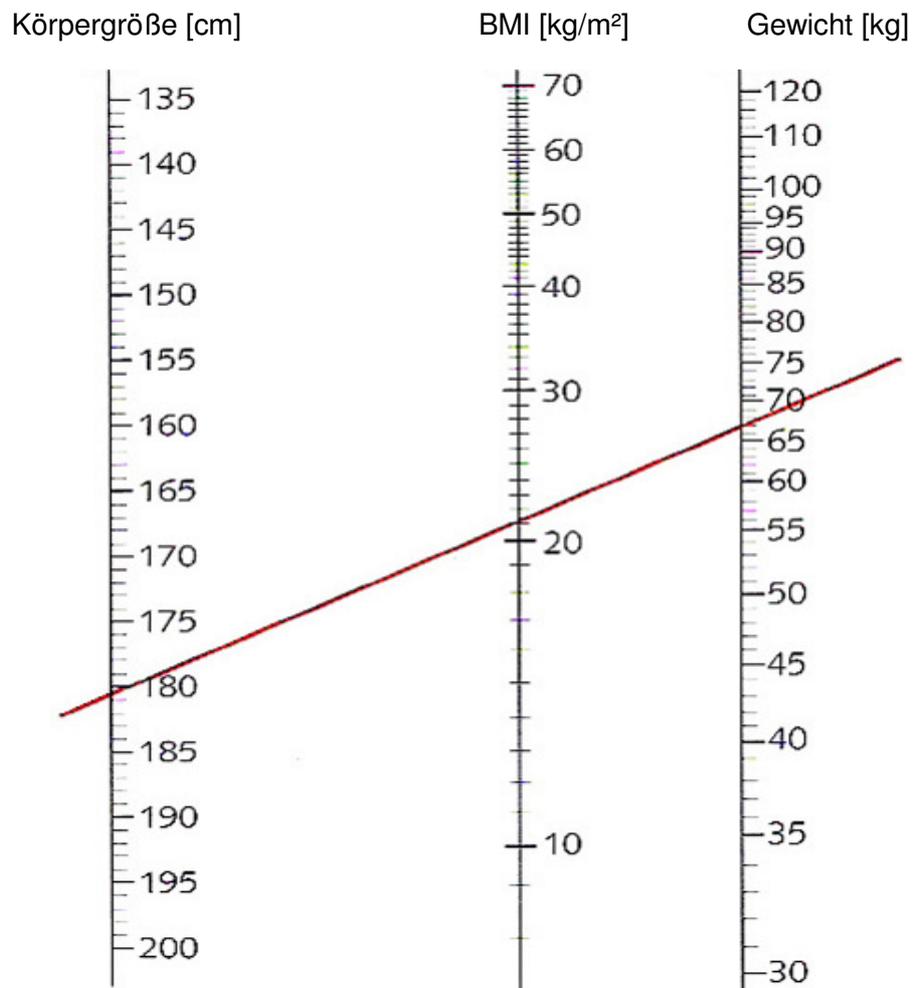
$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße} \times \text{Körpergröße [m}^2\text{)})$$

BMI-Klassifikation bei Erwachsenen (WHO, 2006):

< 18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25,0-29,9	Übergewicht
30,0-34,9	Adipositas, Grad I

- 35,0-39,9      Adipositas, Grad II
- ≥ 40            Adipositas, Grad III

Sogenannte BMI-Tabellen können ebenfalls zur einfachen Einschätzung des Körpergewichts herangezogen werden:



**Abbildung 1: BMI-Tabelle (Klepik)**

Mit dem Lineal wird die Körpergröße (linke Spalte) einer Person mit ihrem Körpergewicht (rechte Spalte) verbunden. Die mittlere Spalte zeigt den Body-Mass-Index.

Die folgende farbige Abbildung stellt eine weitere Art der BMI-Tabelle dar:

Körpergewicht [kg]	Körpergröße in cm																									
	150	152	154	156	158	160	162	164	166	168	170	172	174	176	178	180	182	184	186	188	190	192	194	196	198	200
120	53	52	51	49	48	47	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	35	34	33	33	32	31	31	30
118	52	51	50	48	47	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	36	35	34	33	33	32	31	31	30	30
116	52	50	49	48	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	37	36	35	34	34	33	32	31	31	30	30	29
114	51	49	48	47	46	45	43	42	41	40	39	39	38	37	36	35	34	34	33	32	32	31	30	30	29	29
112	50	48	47	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	35	34	33	32	32	31	30	30	29	29	28
110	49	48	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	36	35	34	33	32	32	31	30	30	29	29	28	28
108	48	47	46	44	43	42	41	40	39	38	37	37	36	35	34	33	33	32	31	31	30	29	29	28	28	27
106	47	46	45	44	42	41	40	39	38	38	37	36	35	34	33	33	32	31	31	30	29	29	28	28	27	27
104	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	34	34	33	32	31	31	30	29	29	28	28	27	27	26
102	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	34	34	33	32	31	31	30	29	29	28	28	27	27	26	26
100	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	35	34	33	32	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	26	25
98	44	42	41	40	39	38	37	36	36	35	34	33	32	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	26	25	25
96	43	42	40	39	38	38	37	36	35	34	33	32	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	26	25	24	24
94	42	41	40	39	38	37	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	25	25	24	24	23
92	41	40	39	38	37	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23
90	40	39	38	37	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	23
88	39	38	37	36	35	34	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22
86	38	37	36	35	34	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	22
84	37	36	35	35	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21
82	36	35	35	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	21
80	36	35	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20
78	35	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20
76	34	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	25	24	23	23	22	22	22	21	21	20	20	19	19
74	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20	19	19	19
72	32	31	30	30	29	28	27	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20	19	19	18	18
70	31	30	30	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	18
68	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	22	22	21	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	17
66	29	29	28	27	26	26	25	25	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	18	17	17	17
64	28	28	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16
62	28	27	26	25	25	24	24	23	22	22	21	21	20	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16	16	16
60	27	26	25	25	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15
58	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	16	16	16	15	15	15	15	15
56	25	24	24	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14
54	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	14
52	23	23	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13
50	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	17	16	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13	13

**Legende und WHO-Klassifikation (WHO, 2006):**

< 18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25,0-29,9	Übergewicht
30,0-34,9	Adipositas, Grad I
35,0-39,9	Adipositas, Grad II
≥ 40	Adipositas, Grad III

**Abbildung 2: BMI-Tabelle (Klepic)**

Am Kreuzungspunkt von Körpergewicht (vertikal) und Körpergröße (horizontal) liegt der Body-Mass-Index.

Zur genauen Analyse der Körperkomposition können weitere, meist exaktere, Methoden herangezogen werden:

1. Hautfaldendickenmessung (Kalipermetrie)
2. Bioelektrische Impedanzanalyse
3. Infrarotreflektometrie oder
4. Hydrodensitometrie

### 2.1.1.2 Hautfaldendickenmessung (Kalipermetrie)

Bei der Hautfaldendickenmessung wird die Dicke der subkutanen Fettschicht als Gewebefalte an mehreren unbedeckten Körperstellen mittels eines Kalipers (bzw. Hautfaldendickenmesser) gemessen.



**Abbildung 3: Kaliper (<http://www.wellaria.de/media/images/153700-m.jpg>)**

Vorteile dieser Messung:

- Leichte Anwendbarkeit
- Geringer technischer Aufwand
- Unabhängig vom Gesamtkörperwasser und der körperlichen Belastung

Nachteile dieser Messung:

- Unzureichende Genauigkeit bei stark übergewichtigen Menschen.
- Eine Testwiederholung ist nur durch dasselbe erfahrene Personal möglich.
- Individuelle Elastizitäten des Fettgewebes.

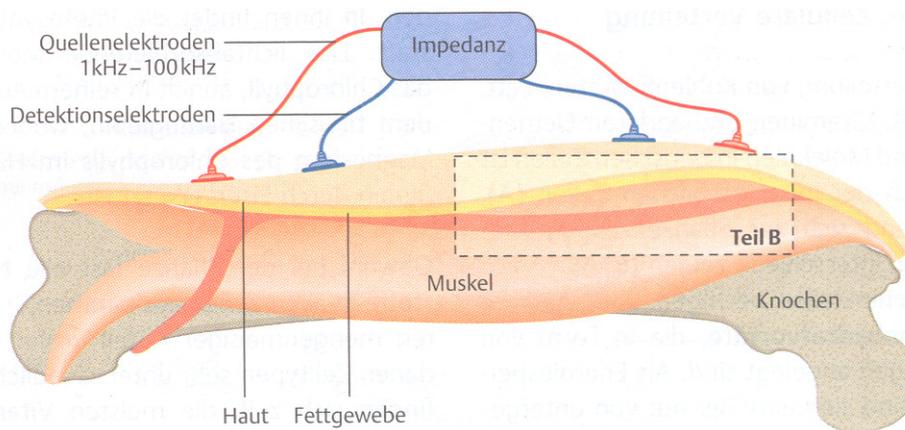
Mögliche Fehlerquellen:

- Die Genauigkeit sinkt mit zunehmender Dicke der Hautfalte.
- Streuung der Messwerte bei der Verwendung unterschiedlicher Kaliper.
- Die Genauigkeit der Ergebnisse ist abhängig von der Anzahl der vermessenen Hautfalten.

(Elmadfa & Leitzmann, 2004)

### 2.1.1.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die Bioelektrische Impedanzanalyse basiert auf dem Prinzip der unterschiedlichen Leitfähigkeit des Gewebes. Über vier aufgeklebte Elektroden (je zwei an Händen und Füßen) wird ein leichter Wechselstrom durch den Körper geschickt und der Spannungsabfall ermittelt. Die Größe des elektrischen Widerstandes (Impedanz) ist abhängig von der Körpermasse. Fettfreie Masse ist ein guter Stromleiter, verursacht daher einen kleinen Widerstand, wohingegen Fettmasse ein schlechter Stromleiter ist und folglich einen hohen Widerstand bewirkt. Mittels der BIA werden das Gesamtkörperwasser und die fettfreie Masse bestimmt. Die Gesamtkörperfettmasse wird mittels dieser beiden bekannten Variablen berechnet (Biesalski & Grimm, 2002, S. 14).



**Abbildung 4: BIA von einem Körperabschnitt (Biesalski & Grimm, 2002, S. 15)**

Vorteile dieser Messung:

- Leichte Anwendbarkeit
- Zuverlässig
- Genaueste Methode bei Adipositas

Nachteile dieser Messung:

- Vom Gesamtkörperwasser und der Wasserverteilung abhängig.
- Bei folgenden Umständen ungeeignet: Schwangerschaft, Herzschrittmacher, Periode, Alkoholkonsum,...
- Für Kinder, Frauen und Senioren eher nicht geeignet.

Bedingungen für eine genaue Messung:

- 4 Stunden vorher nüchtern sein.
- 12 Stunden vorher keinen Sport ausüben.
- 24 Stunden vorher keinen Alkohol zu sich nehmen.
- Harnblase entleeren und unmittelbar vorher nichts trinken.

Das Prinzip der BIA wird auch bei den Geräten Tanita (Strom läuft nur durch den Unterkörper) und Omron (Strom läuft nur durch den Oberkörper) angewendet (Biesalski & Grimm, 2002, S. 14).

#### **2.1.1.4 Infrarotreflektometrie**

Die Infrarotreflektometrie basiert auf dem Prinzip der unterschiedlichen Absorption der Infrarotstrahlung. Ein Sensor misst die Intensität der reflektierten Strahlung, und ein Computer ermittelt den Wert der optischen Dichte, wodurch der Körperfettanteil bestimmt wird (Biesalski & Grimm, 2002).

Vorteile dieser Messung:

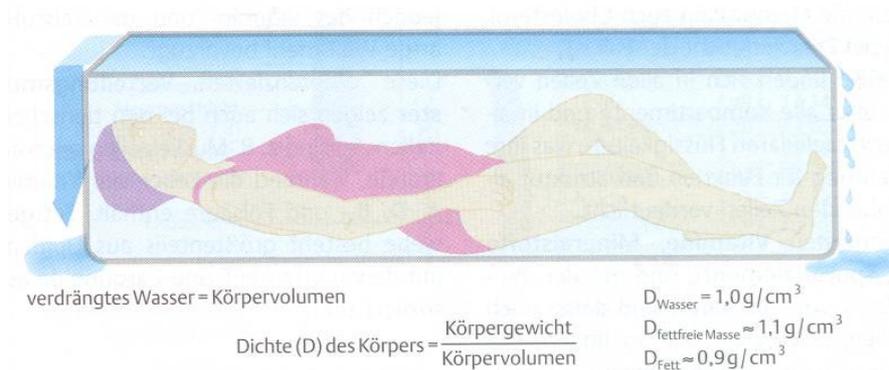
- Kein Einfluss durch Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsaufnahme.
- Kein Einfluss durch körperliche Aktivität.

Nachteile dieser Messung:

- Bei Frauen wird der Fettgehalt überschätzt.
- Bei Adipösen wird der Fettgehalt unterschätzt.

### 2.1.1.5 Hydrodensitometrie

Die Hydrodensitometrie gilt als „Goldener Standard“ zur Bestimmung des Körperfetts. Die zu vermessende Person wird vollständig in ein mit Wasser gefülltes Gefäß eingetaucht, wobei das verdrängte Wasser dem Körpervolumen entspricht. Dividiert man das Körpergewicht durch das Körpervolumen erhält man als Ergebnis die Körperdichte. Da die Dichte des Körperwassers, der fettfreien Masse und des Körperfetts mit 0,9-1,1 g/cm<sup>3</sup> annähernd konstant ist, lässt sich aus der Körperdichte der Anteil der drei Kompartimente abschätzen (Biesalski & Grimm, 2002, S. 14).



**Abbildung 5: Hydrodensitometrie (Biesalski & Grimm, 2002, S. 15)**

Vorteile dieser Messung:

- Sehr genaue Messung des Körperfetts.

Nachteile dieser Messung:

- Das Luftvolumen in Gedärmen und Lunge wird nicht erfasst
- Aufwändiges und teures Verfahren
- Ungeeignet für Senioren, Kranke, Kinder und Adipöse

### 2.1.1.6 Taillen-Hüft-Verhältnis (Waist-Hip-Ratio)

Bei den oben erwähnten Körperkompositionsmessungen wird jedoch nicht die heterogene Fettverteilung berücksichtigt. Dafür eignet sich die Berechnung des Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang, wobei der Taillenumfang in der Höhe des Nabels und der Hüftumfang in der Höhe des Trochanter majors (Knochenvorsprung am oberen Teil des Oberschenkelknochens) gemessen wird. Der Normalwert liegt bei Frauen unter 0,85 und bei Männern unter 1,0. Wenn sich das Fett hauptsächlich am Bauch befindet spricht man vom „Apfeltyp“ (Android), wohingegen der „Birnentyp“ (Gynoid) die Fettdepots vor allem an den

Oberschenkeln und am Gesäß gelagert hat. Beim „Apfeltyp“ besteht ein wesentlich höheres Krankheitsrisiko (Bachl, Schwarz & Zeibig, 2006, S. 47).

### 2.1.1.7 Taillenumfang

Neben dem Taillen-Hüft-Verhältnis kann auch nur der Taillenumfang vermessen werden (Bachl, Schwarz & Zeibig, 2006, S. 46).

Folgende Werte sollten laut WHO (2006) dabei beachtet werden:

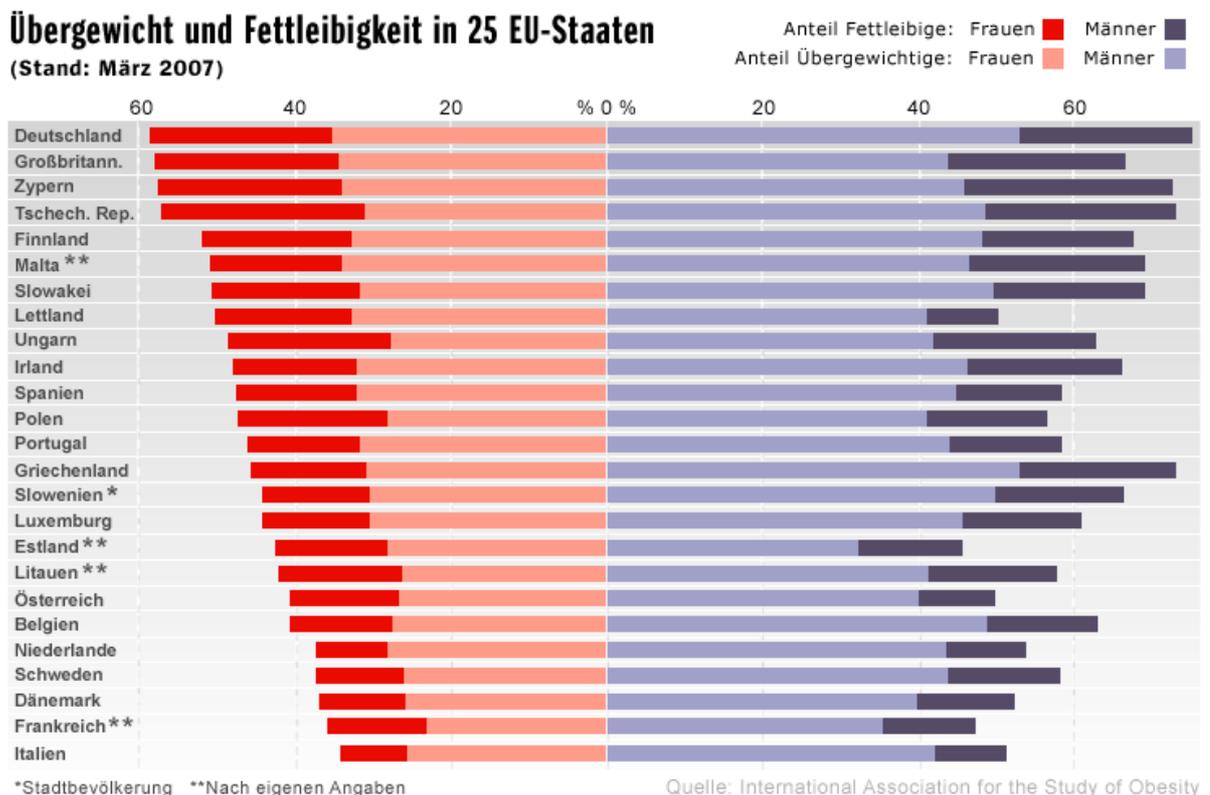
<b>Risikogröße</b>	<b>keines</b>	<b>erhöhtes</b>	<b>stark erhöhtes</b>
Frauen	< 80 cm	80-88 cm	> 88 cm
Männer	< 94 cm	94-102 cm	> 102 cm

**Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Taillenumfang und Begleiterkrankungen (WHO, 2006)**

## 2.1.2 Übergewicht, Adipositas

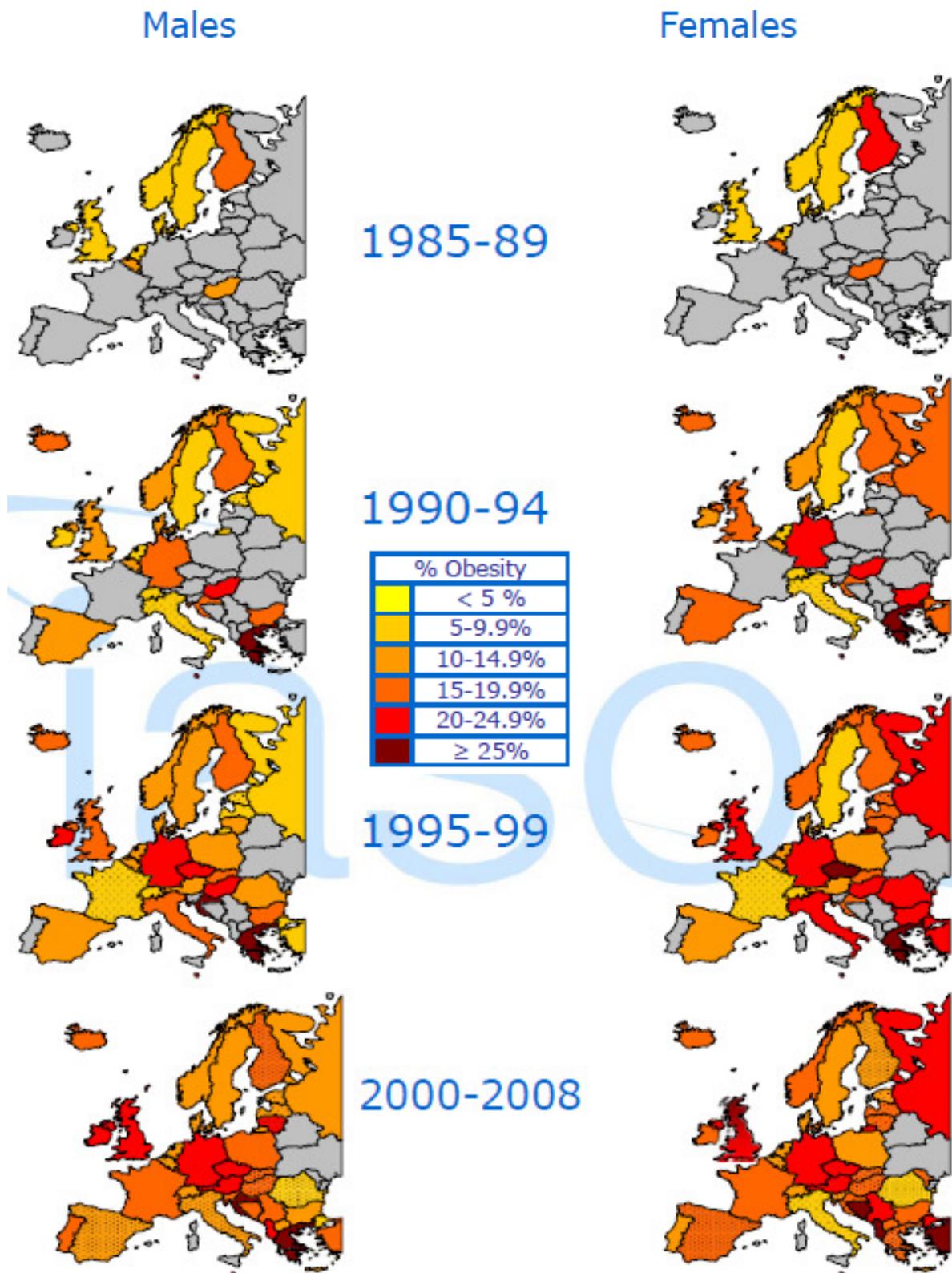
Expertenschätzungen zufolge ist in den westlichen Industrieländern bereits jeder dritte Erwachsene übergewichtig (BMI über 25 kg/m<sup>2</sup>). Leider wird diese Krankheit als Risikofaktor für viele Folgeerkrankungen unterschätzt (Bachl, Schwarz & Zeibig, 2006, S. 43f).

Die WHO (2006) bezeichnet Adipositas als das größte chronische Gesundheitsproblem der Menschen – die Zahl der Übergewichtigen und Adipösen wird auf 1,5 Milliarden geschätzt, wovon mindestens 400.000 als krankhaft fettleibig gelten (Gansterer, 2008, S. 1). Die Krankheit entsteht oft durch zu wenig körperliche Aktivität in Verbindung mit ungesunder und übermäßiger Ernährung.



**Abbildung 6: Übergewicht und Fettleibigkeit in der EU (nach IASO im Spiegel Online, Zugriff am 06. Oktober 2009)**

Die Abbildung 6 zeigt, dass in Deutschland 75,4 % der Männer und 58,9 % der Frauen zu schwer sind – damit liegt Österreichs Nachbarland an erster Stelle in der EU, während in Österreich selbst mittlerweile über 50 % der Männer und über 40 % der Frauen übergewichtig sind (www.spiegel.de, Zugriff am 06. Oktober 2009).



**Abbildung 7: Entwicklung der Fettleibigkeit in Europa (Zugriff am 06. Oktober unter <http://www.who.org/database/index.asp>)**

Das Ergebnis der Studie der „International Association for the Study of Obesity“ (IASO, Stand Mai 2009) zeigt eine dramatische Entwicklung der Fettleibigkeit in Europa, die der-

jenigen der USA in nichts mehr nachsteht. Leider ist in den Studien der IASO über Kinder eine ähnliche Entwicklung beobachtbar. Adipositas kann daher zu Recht als Zivilisationskrankheit tituliert werden.

Es folgen nun einige Definitionen von Adipositas:

Pschyrembel (1198, S. 495) definiert Adipositas (= Fettsucht) wie folgt: „Fettleibigkeit; übermäßige Vermehrung oder Bildung von Fettgewebe. Die Fettsucht ist ein Risikofaktor für eine Reihe von Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Gicht und die damit verbundenen Gefäßerkrankungen (v.a. Arteriosklerose).“

Warschburger und Petermann (2000, S.71) definieren Adipositas sehr ähnlich: „eine übermäßige Vermehrung des Fettgewebes, das mit einem gesundheitlichen Risiko einhergeht.“

Die WHO (2006) definiert Übergewicht mit einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> und Adipositas mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>.

Bertrand und Zacharopoulos (2007) führen verschiedene Ursachen bzw. Erklärungsversuche für Adipositas an:

- Bewegungsmangel
- Genetische Veranlagung
- Körperliche Inaktivität in Kombination mit falscher und übermäßiger Ernährung
- Familiäre Dispositionen oder Probleme im sozialen Leben
- Psychosomatische Ursachen
- Essstörungen
- Medikamente
- Schwangerschaft
- Bestimmte Operationen

Die Liste der Folgeschäden von Adipositas scheint beinahe endlos zu sein (Bertrand & Zacharopoulos, 2007; Bachl, Schwarz & Zeibig, 2006):

- Hautwulf, Wundsein
- Überlastung von Gelenken, Wirbelsäule und Sehnen
- Koronare Herzkrankheiten

- Hypertonie (Bluthochdruck)
- linksventrikuläre Hypertrophie
- Tumorerkrankungen
- Venöse Insuffizienz
- Sprunggelenksarthrose
- Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
- Diabetes mellitus Typ II (Altersdiabetes)
- Herzinsuffizienz
- Verstärktes Schwitzen
- Hormonelle Störungen
- Erhöhtes Operations- und Narkoserisiko
- Karzinome (Brust, Prostata, Nieren)
- Haltungsschäden
- Tod

Neben den oben erwähnten Begleiterkrankungen hat Adipositas jedoch auch psychologische und soziale Konsequenzen (Bertrand & Zacharopoulos, 2007):

- Negatives Selbstwertgefühl
- Schuld- und Schamgefühle
- Selbsthass
- Soziale Ausgrenzung
- Psychische Störung (Depression)
- Erhöhte Ängstlichkeit
- Zuschreibung von negativen Charaktermerkmalen (solche Vorurteile werden auch von Adipösen geteilt)
- Die Arbeitsplatzsuche gestaltet sich schwieriger.
- Schlechtere Bezahlung im Arbeitsleben
- Partnerschaftsprobleme

Der Hypothalamus ist die zentrale Schaltstelle im Gehirn für die Kommunikation mit dem Körper, kontrolliert sämtliche Homöostasesysteme und steuert damit auch die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch. Wie bereits oben angeführt hat die Krankheit Adipositas mehrere Ursachen, unter anderem auch genetische Gründe. Mittlerweile sind im Zusammenhang mit Essstörungen mehr als 30 verschiedene Polymorphismen bekannt, die sich mehr oder weniger über das gesamte Genom verteilen. Von einem Polymorphismus spricht man, wenn ein Allel eines Gens öfter als 1 % in der Bevölkerung in verschiedenen Variationen vorkommt – bei einem geringeren Vorkommen (<1 %) spricht man von einer Mutation (Görtzen & Rüdiger, 2007, S. 1166, 1170).

Das Ergebnis der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit wird zeigen, inwiefern das Körpergewicht mit drei Polymorphismen in den Genen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor korreliert.

### 2.1.3 Energiehaushalt

Das Thema „Körpergewichtsabnahme“ ist in der heutigen Zeit weltweit ein sehr populäres Gesprächsthema und oftmals Inhalt diverser Lifestyle-Zeitschriften. Weiters verdient die Schlankheitsindustrie Millionen an all den Menschen, die verzweifelt versuchen, ihr Körpergewicht zu reduzieren. Das Angebot an verschiedensten Diäten ist unermesslich groß geworden, wobei in Verbindung damit leider auch viele Falschinformationen an die Zielgruppe weitergegeben wurden. Das folgende Kapitel spielt besonders für die Körpergewichtsregulation eine Rolle und soll daher auch einige weit verbreitete Irrtümer korrigieren.

#### 2.1.3.1 Allgemeines

Ein lebender Organismus muss fortwährend Energie aufnehmen. Diese aufgenommene Energie wird im Körper gespeichert und bei Bedarf (z.B. Leistung von mechanischer Arbeit – Muskelkontraktion oder chemische Transportarbeit) herangezogen. Bei diesen Energieumwandlungen entsteht auch Wärme, die laufend an die Umgebung abgegeben wird. Energieumwandlungen im Körper von einer Form in die andere werden auch Stoffwechsel genannt. Selbst im Zustand der körperlichen Ruhe funktioniert dieser Stoffwechsel weiter (=Grundumsatz), u.a. durch die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur und der Sauerstoffversorgung der Organe. Jedes Lebewesen braucht daher ständig Energie nachschub, damit der Energieverlust (z.B. durch Wärmeabgabe oder sportliche Aktivität) wettgemacht wird. Die Menschen sind dabei auf den Verzehr von Lebensmitteln angewiesen (Cook, Lingard, Wegman & Young, 2001, S. 366).

Energie hat die SI-Maßeinheit Joule ( $J = \text{kg} \times \text{m}^2 \times \text{s}^{-2}$ ).

Der Energiegehalt der Nahrungsstoffe bzw. die Energiemenge, die der Körper zur Verrichtung von Arbeit benötigt, werden in Kilojoule (kJ) oder Kilokalorien (kcal) ausgedrückt. Umgangssprachlich verwendet man für den Begriff „Kilokalorien“ fälschlicherweise „Kalorien“ (cal) (Alber, 1999, S. 36, 37).

Obwohl die Einheit „Kilokalorien“ in der Fachliteratur bereits vor Jahren durch die SI-Einheit „Kilojoule“ abgelöst wurde, spricht man heute noch überwiegend von der (Kilo-)Kalorie. Daher wird der Autor die Einheiten Kilokalorien (kcal) verwenden und die Einheit Kilojoule (kJ) jeweils in Klammer setzen.

Umrechnungen (Klinke & Silbernagl, 2001, S. 772):

1 Kilokalorie (kcal) entspricht 1000 Kalorien (cal)

1 Kilokalorie (kcal) entspricht 4,185 Kilojoule (kJ) bzw. 4185 Joule (J)

1 Kilojoule (kJ) entspricht 0,239 Kilokalorien (kcal)

### 2.1.3.2 Energieaufnahme

Der Energiebedarf des Menschen wird durch die drei Grundnahrungsstoffe Eiweiß (Proteine), Fett und Kohlehydrate gedeckt. Proteine werden u.a. durch Fleisch, Fisch, Milch und Eier, Fette durch tierische und pflanzliche Fette und Öle, Kohlehydrate hingegen u.a. durch Früchte, Zucker, Stärke, Milchprodukte, Getreide und Kartoffeln zugeführt (Silbernagl & Despopoulos, 2007, S. 228).

Folgende Tabelle soll zeigen, welche Energiemenge in einem Kilogramm Nährstoff steckt (physikalischer Brennwert – Bruttoenergie) und wie viel davon tatsächlich vom Körper verwertet wird (physiologischer Brennwert – Nettoenergie):

Nährwert	Physikalischer Brennwert (Bruttoenergie)	Physiologischer Brennwert (Nettoenergie)
Eiweiß (Proteine)	5.400 kcal (22.600 kJ)	4.100 kcal (17.200 kJ)
Kohlehydrate	4.100 kcal (17.200 kJ)	4.100 kcal (17.200 kJ)
Fette	9.300 kcal (38.900 kJ)	9.300 kcal (38.900 kJ)

**Tabelle 2: Brennwerte für 1kg Nährstoff (Noack, 2004, S. 30)**

Bei den Nährstoffen Fett und Kohlehydrat, welche im Organismus vollständig zu Kohlenstoff und Wasser oxidieren („verbrennen“), ist der physikalische Brennwert bei vollständiger Resorption (Resorption ist laut Duden (1995) „das Aufnehmen flüssiger oder gelöster Stoffe in die Blut- und Lymphbahn“) identisch mit dem physiologischen Brennwert (Biesalski & Grimm, 2002, S. 22).

Eiweiß hingegen wird im Körper nicht vollständig abgebaut, sondern nur bis zur Stufe des Harnstoffes, der bei vollständiger Verbrennung nochmals Energie liefern würde (Silbernagl et al., 2007, S. 230).

Betrachtet man das Speicherfett im Körper, dann ist Tabelle 1 insoweit zu korrigieren, dass das Speicherfett im Körper nicht zu 100 % aus Fett besteht. Es besitzt auch einen kleinen Protein- und einen variablen Wasseranteil. Das hat zur Folge, dass 1 kg Körperfett einen Brennwert von etwa 7.000 hat. Folglich sind für eine Gewichtsabnahme von 1

kg Fett beträchtliche 7.000 kcal (!) durch eine negative Energiebilanz einzusparen. Als Richtwert kann man mit einer möglichen Gewichtsreduktion von 0,5 kg pro Woche rechnen (Cuntz & Hillert, 2008, S. 13).

Übergewicht bzw. Adipositas ist zweifellos die Folge einer positiven Energiebilanz. Folgendes Beispiel soll zeigen, dass eine nur sehr geringe, jedoch langfristige Veränderung des Ernährungsverhaltens zu einem mitunter beträchtlichen Fettaufbau im Körper führen kann (Gansterer, 2008, S. 56):

Eine Person beginnt, täglich 3 Tassen Kaffee zu trinken und süßt diesen mit je 2 Stück Würfelzucker. Dies ergibt eine zusätzliche Energiezufuhr von 96 kcal pro Tag (16 kcal pro Würfelzucker). In einem Jahr ergibt diese Veränderung – bei sonst gleichbleibender Energiebilanz – eine zusätzliche Energieaufnahme von 35.040 kcal (!). Diese zusätzlichen Kilokalorien schlagen sich natürlich auf die Fettdepots nieder. Die Person hat am Ende dieses Jahres 4,7 kg Fettgewebe zugenommen. Bleibt dieser Lebenswandel aufrecht, hat diese Person in 5 Jahren 23,4 kg (!) und in 10 Jahren 46,8 kg (!) Fettgewebe zugenommen. Diese enorme Gewichtszunahme basiert auf der zusätzlichen Zuführung von lediglich 6 (!) Stück Würfelzucker pro Tag.

Altersgruppe	Energiezufuhr (kcal/Tag)		Energiezufuhr (Mj/Tag)		Energiezufuhr (kcal/kg)		Energiezufuhr (kJ/kg)	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
<b>Säuglinge</b>								
0–3 Monate	550	550	2,3	2,3	112	112	470	470
4–11 Monate	800	800	3,3	3,3	95	95	400	400
<b>Kinder</b>								
1–3 Jahre	1300	1300	5,4	5,4	102	102	430	430
4–6 Jahre	1800	1800	7,5	7,5	90	90	380	380
7–9 Jahre	2000	2000	8,4	8,4	73	73	300	300
10–12 Jahre	2250	2150	9,4	9,0	61	54	260	230
13–14 Jahre	2500	2300	10,5	9,6	53	46	220	190
<b>Jugendliche</b>								
15–18 Jahre	3000	2400	12,5	10,0				
<b>Erwachsene</b>								
19–24 Jahre	2600	2200	11,0	9,0				
25–50 Jahre	2400	2000	10,0	8,5				
51–64 Jahre	2200	1800	9,0	7,5				
Über 64 Jahre	1900	1700	8,0	7,0				

**Tabelle 3: Richtwerte für die Energiezufuhr (Noack, 2004, S. 36)**

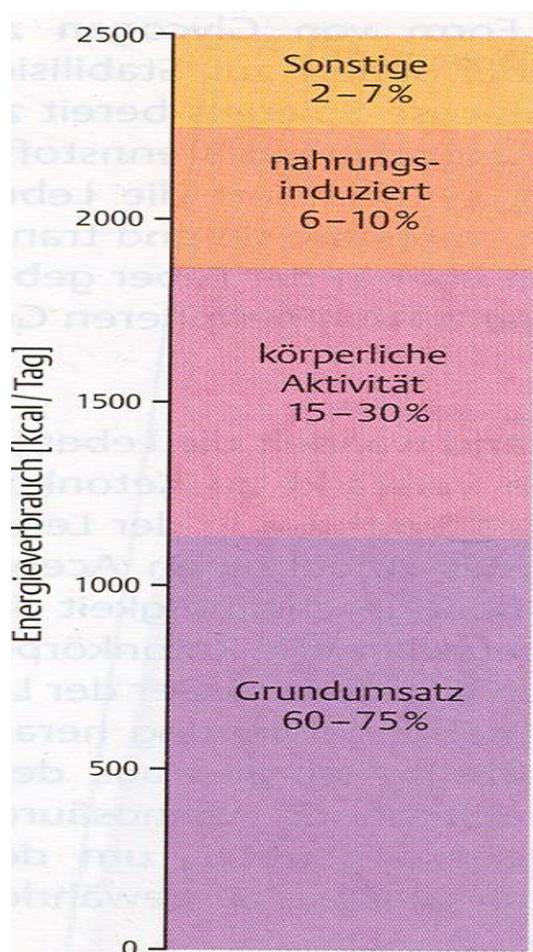
Tabelle 3 gibt Richtwerte für die tägliche Energiezufuhr an. Es ist ersichtlich, dass der benötigte Energieumsatz mit dem Alter absinkt. Sogenannte „Kalorientabellen“ geben

Aufschluss darüber, wie viel Kilokalorien eine Speise in etwa hat und sind mittlerweile sehr zahlreich im Internet vertreten.

### 2.1.3.3 Energieverbrauch bzw. Energieumsatz

Der Energieverbrauch des Menschen setzt sich im Wesentlichen aus folgenden drei Komponenten zusammen (Biesalski et al., 2002, S. 24), siehe dazu auch Abbildung 10:

1. Grundumsatz (60-75 %)
2. Umsatz für körperliche Aktivität (15-30 %)
3. Energie für die nahrungsinduzierte Thermogenese (6-10 %)



**Abbildung 8: Aufschlüsselung des Energieverbrauchs (Biesalski et al., 2002, S. 25)**

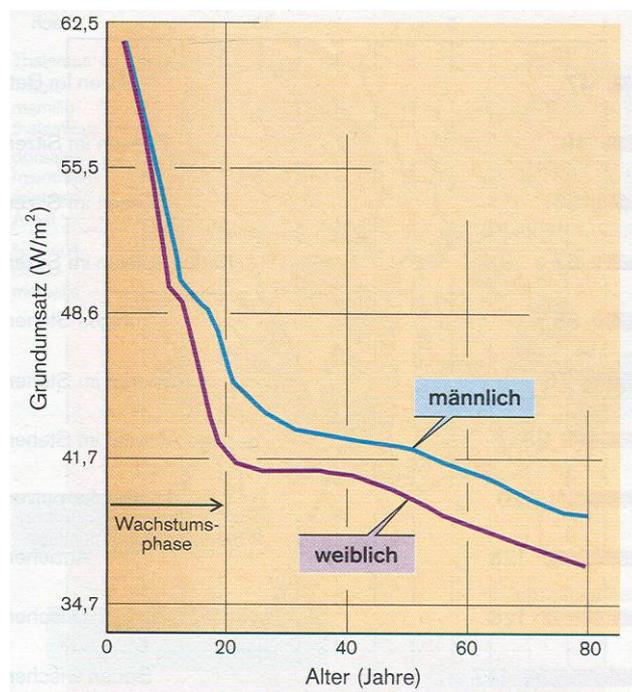
Der Energieverbrauch korreliert mit dem Körpergewicht, wobei zu erwähnen ist, dass der Energieverbrauch vor allem von der fettfreien Körpermasse abhängig ist. Das heißt, dass bei einer übergewichtigen Person der Energieverbrauch nicht so steil ansteigt, da das Übergewicht vor allem von Fettgewebe verursacht wird (Biesalski et al., 2002, S. 24).

## 1. Grundumsatz

Der Grundumsatz (Einheit:  $W/m^2$  bzw. Watt pro Quadratmeter) wird unter folgenden Bedingungen gemessen (Silbernagl et al., 2007, S. 228):

1. morgens
2. nüchtern
3. in Ruhe liegend
4. bei normaler Körpertemperatur
5. bei Behaglichkeitstemperatur (in Ruhe ohne Bekleidung bei  $28^\circ C$ ).

Der Grundumsatz ist somit jene Energie, die zur Erhaltung des Lebens erforderlich ist. Das schließt u.a. die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur, die Erhaltung der Zellstrukturen, die Arbeit des Herzens, die Organe mit Blut zu versorgen, sowie die Atmung mit ein. Der Wert des Grundumsatzes ist abhängig von Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Körpergröße. Bei Frauen ist der Grundumsatz generell niedriger anzusetzen, da sie einen höheren Anteil von Fettgewebe und einen niedrigeren Anteil von Muskelgewebe haben (Biesalski et al., 2002, S. 24).



**Abbildung 9: Altersabhängigkeit des Grundumsatzes (Cook et al., 2001, S. 367)**

Abbildung 9 zeigt deutlich, dass der Grundumsatz in der Kleinkindphase aufgrund des raschen Wachstums am höchsten ist und mit zunehmendem Alter abnimmt. Weiters ist in

der Grafik bei den Männern im Alter von ca. 20 Jahren ein Knick zu beobachten, der darauf schließen lässt, dass der Grundumsatz noch steiler absinkt und somit eine Gewichtszunahme der Männer, ohne jegliche Veränderung der Lebensumstände in der Nahrungsaufnahme bzw. Ausübung von körperlicher Aktivität, zu beobachten ist. Ein weiterer Sprung ist sowohl bei Frauen als auch Männern im Alter von ca. 50 Jahren zu beobachten – Biesalski und Grimm (2002, S. 24) schreiben, dass die Verminderung des Grundumsatzes v.a. auf die Reduktion des Muskelgewebes zurückzuführen ist. In diesen Phasen des Lebens muss bewusst eine Reduktion der Nahrungsaufnahme bzw. eine Erhöhung der körperlichen Aktivität herbeigeführt werden.

Vereinfachte Berechnung des Grundumsatzes nach Weineck (1996, S. 667):

1 kcal (4,185 kJ) pro kg Körpergewicht und Stunde (bei der Frau um 5-10 % weniger)

Grundumsatz = Körpergewicht (kg) x 24 (Std)

D.h. Der Grundumsatz eines Mannes mit einem Körpergewicht von 75 kg würde demnach (75x24) 1800 kcal betragen. Diese Berechnung ist jedoch sehr ungenau, da Faktoren wie Alter oder Körpergröße nicht berücksichtigt werden.

In der folgenden Berechnung der WHO (1985, nach Noack, S. 34) ist zumindest der Faktor des Alters inkludiert:

Altersgruppe	Formel für die Voraussage des Grundumsatzes
<b>Frauen</b>	
10-18 Jahre	$GU = (0,056 \times \text{kg KG} + 2,898) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
19-30 Jahre	$GU = (0,062 \times \text{kg KG} + 2,036) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
31-60 Jahre	$GU = (0,034 \times \text{kg KG} + 3,538) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
Über 60 Jahre	$GU = (0,038 \times \text{kg KG} + 2,755) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
<b>Männer</b>	
10-18 Jahre	$GU = (0,074 \times \text{kg KG} + 2,754) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
19-30 Jahre	$GU = (0,063 \times \text{kg KG} + 2,896) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
31-60 Jahre	$GU = (0,048 \times \text{kg KG} + 3,653) \times 239 = \text{kcal /Tag}$
Über 60 Jahre	$GU = (0,049 \times \text{kg KG} + 2,459) \times 239 = \text{kcal /Tag}$

**Tabelle 4: Formeln zur Voraussage des Grundumsatzes (Noack, 2004, S. 34)**

D.h. Der Grundumsatz eines Mannes mit 75 kg im Alter von 30 Jahren würde demnach 1821 kcal betragen. Der berechnete Wert von 1821 kcal ist dem Wert von Weineck (1800

kcal) sehr ähnlich. Noack (2004, S. 34) bringt zum Ausdruck, dass diese Berechnung des Grundumsatzes ausreichend genau ist, sofern deutliche Veränderungen des Körperfettgehalts, der Muskelmasse oder des Körperwassergehalts nicht bekannt sind. An dieser Stelle sei nur noch erwähnt, dass es auch Berechnungen des Grundumsatzes gibt, die die Körpergröße und die metabolische Körpermasse berücksichtigen.

## *2. Umsatz für körperliche Aktivität*

Körperlich Aktivität wird wie folgt definiert (Casperson, Powel & Christenson, 1985 in Samitz & Baron, 2002, S. 11): „Körperliche Aktivität ist jegliche durch die Skelettmuskulatur hervorbrachte Bewegung, die zu einem substanziellen Anstieg des Energieverbrauchs über den Ruhewert hinaus führt.“ Diese Definition ist deshalb so passend, da sie zum Ausdruck bringt, dass jede körperliche Aktivität zu einem Energieverbrauch führt, das heißt den Energieumsatz erhöht.

Es ist auch zu erwähnen, dass die körperliche Aktivität die am stärksten variierende Komponente des Energieumsatzes ist. Im Gegensatz zu den anderen Faktoren kann sie willkürlich durch die Person selbst beeinflusst werden. Der sog. „Nachbrenneffekt“ durch körperliche Aktivität begünstigt den Grundumsatz, da dieser noch längere Zeit nach der körperlichen Belastung erhöht ist (Weineck, 1996).

Eine Faustregel ([www.gesundheit.gv.at](http://www.gesundheit.gv.at)) besagt, dass man beim Laufen pro kg Körpergewicht und pro Kilometer 1 kcal verbraucht.

Beispiel 1:

Eine Person mit 75 kg, die 6 km in einer Stunde läuft, verbrennt 450 kcal ( $6 \times 75$ ).

Beispiel 2:

Eine Person mit 75 kg, die 10 km in einer  $\frac{1}{2}$  Stunde läuft, verbrennt 375 kcal ( $10 \times 75 \times \frac{1}{2}$ ).

Beispiel 3:

Eine Person mit 75 kg, die 10 km in einer Stunde läuft, verbrennt 750 kcal ( $15 \times 75$ ).

Körperliche Aktivität	Energiebedarf als Mehrfaches des Grundumsatzes	Energiebedarf einer 35jährigen Frau mit 60 kg Gewicht (kcal/h)	Energiebedarf eines 35jährigen Mannes mit 70 kg Gewicht (kcal/h)
Ruhiges Liegen	1,2	65	85
Ruhiges Sitzen	1,2	65	85
Ruhiges Stehen	1,4	80	100
Gehen (3 – 8 km/h)	2 – 10	110 – 560	140 – 705
Schwimmen (0,6 – 4,2 km/h)	3 – 25	165 – 1 395	210 – 1 760
Leichte Gymnastik	3	165	210
Radfahren (9 – 30 km/h)	3 – 12	165 – 670	210 – 845
Tischtennis	4	225	280
Laufen (11 – 19 km/h)	6 – 33	335 – 1 840	420 – 2 325
Eislauf (12 – 19 km/h)	8 – 12	445 – 670	565 – 845
Skilauf (8 – 15 km/h)	12 – 16	670 – 890	845 – 1 125
Büroarbeit	1,3 – 1,6	73 – 90	92 – 113
Hausarbeit	1,8 – 3,7	100 – 261	127 – 261
Arbeit in der Leichtindustrie	2,0 – 3,6	112 – 201	140 – 254
Arbeit in der mechanisierten Landwirtschaft	2,1 – 7,0	117 – 390	148 – 483
Arbeit im Bauwesen	2,9 – 6,2	162 – 346	204 – 437

**Tabelle 5: Energiebedarf für unterschiedliche körperliche Aktivitäten (Noack, 2004, S. 35)**

Die vorher genannten Beispiele und die Tabelle 5 zeigen, dass der Energieverbrauch durch körperliche Aktivität meistens überschätzt wird. Es ist wesentlich einfacher das Gewicht durch eine Reduktion der Energiezufuhr zu verringern als durch körperliche Aktivität (750 kcal bei einer Stunde laufen mit 10 km/h). Um eine erfolgreiche Körpergewichtsreduktion zu bewältigen, ist es sinnvoll, an beiden Seiten der Waage (siehe Abbildung 10) die Kilokalorien zu bewegen. Auf der einen Seite ist die Energiezufuhr zu minimieren und auf der anderen Seite ist die körperliche Aktivität zu erhöhen.

Folgendes Beispiel soll jedoch auch zeigen, dass sich *jede* körperliche Aktivität positiv auf die Energiebilanz auswirkt.

Beispiel: Eine Person (75 kg) geht 2 x am Tag zu Fuß in den 4. Stock (statt mit dem Aufzug zu fahren). Bei einem angenommenen Wirkungsgrad von 15% entspricht das in etwa 26 kcal. Im Jahr summiert sich das auf etwa 9500 kcal, was den Abbau von mehr als 1 kg Fett bedeutet.

Empfehlungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltag (Franklin, 1992, S. 96):

- Vermeiden Sie Aufzüge und Rolltreppen – benützen Sie, wenn immer möglich, die Stiegen.

- Wenn möglich, legen Sie den Weg zur Arbeit und nach Hause zu Fuß bzw. mit dem Fahrrad zurück.
- Kürzere Distanzen (Einkäufe, Arztbesuche, ...) zu Fuß erledigen.

### *3. Energie für die nahrungsinduzierte Thermogenese*

Thermogenese ist eine durch den Stoffwechsel produzierte Wärme und ist ein weiterer Faktor, der die Energiebilanz beeinflusst. Nach der Nahrungsaufnahme kommt es zu einer zunehmenden Thermogenese, die auch „nahrungsinduzierte Thermogenese“ genannt wird. Der zusätzliche Energieverbrauch kommt bei Verdauung, Resorption und Transport der Nährstoffe des Körpers zustande (Noack, 2004, S. 34)

Studien haben gezeigt, dass die nahrungsinduzierte Thermogenese bei Übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Personen vermindert ist. Die Thermogenese der Fettzellen nimmt mit steigenden BMI ab, was zur Folge hat, dass Übergewichtige auf diesem Wege weniger Energie verbrauchen und stattdessen die überschüssige Energie in den Fettdepots lagern (Gansterer, 2008, S. 54).

Folgende Anteile der Nährwerte werden bei der Oxidation als Wärme abgegeben (Noack, 2004, S. 34):

1. Fett: 2-4 %
2. Kohlehydrate: 4-7%
3. Proteine: 18-25 %

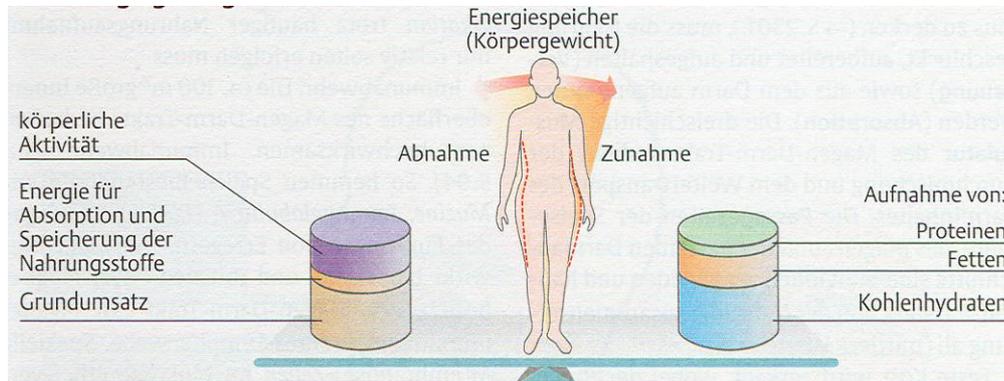
#### **2.1.3.4 Energiegleichgewicht**

Das Energiegleichgewicht des menschlichen Körpers beruht auf einem physikalischen Prinzip – dem sog. „Energieerhaltungssatz“, der besagt, dass die Gesamtenergie in einem abgeschlossenen System konstant bleibt. Damit eine ausgeglichene Energiebilanz erreicht wird, darf der Input (Energiezufuhr durch Nahrung) nicht größer als der Output (Energieumsatz) sein. Die Steigerung der Nahrungsaufnahme bei gleichbleibender körperlicher Aktivität führt zu einer Gewichtszunahme, wohingegen eine Zunahme der körperlichen Aktivität bei gleichbleibender Nahrungsaufnahme zu einer Gewichtsreduktion führt.

Bei einer negativen Energiebilanz holt sich der Organismus die noch benötigte bzw. fehlende Energie aus den Fettdepots. Bei einer positiven Energiebilanz wandelt der Orga-

nismus die überschüssige Energie um und legt sie in Form von Fetten im Fettgewebe – umgangssprachlich auch „Fettpolster“ genannt – ab (Silbernagl & Despopoulos, 2007).

Das heißt, jeder Versuch einer Gewichtsabnahme erfolgt über dieses physikalische Gesetz!



**Abbildung 10: Energiegleichgewicht (Silbernagl & Despopoulos, 2007, S. 233)**

### 2.1.3.5 Häufigste Irrtümer

#### *Diäten*

Diäten können für eine dauerhafte Körpergewichtsreduktion nicht zielführend sein, da sie zeitlich begrenzt sind. Vielmehr ist eine dauerhafte Ernährungsumstellung sinnvoll.

#### *Beseitigung von lokalen Fettdepots*

Die weit verbreitete Annahme, es sei möglich, lokales Fett durch Belastung des entsprechenden Körperteils „wegzubrennen“, ist schlichtweg falsch. Einer der Gründe, die möglicherweise zu dem Irrtum geführt haben, kann darin bestehen, dass es unter intensiven Belastung zu einer generellen Reduktion des Fettdepots kommt und damit auch – aber nicht ausschließlich – im trainierten Körperteil. Zahlreiche Studien belegen hingegen, dass es bei einem speziellen Training einer Körperregion (z.B. Bauch) zu keiner unmittelbaren Reduktion des dortigen Fettpolsters kommt (Franklin, 1992, S. 84f).

#### *Körperliche Aktivität und Appetit*

Es besteht der Irrtum, durch vermehrte Bewegung werde der Appetit so stark gesteigert, dass die damit verbundene Kalorienaufnahme den zuvor erzielten Kalorienverbrauch wie-

der völlig neutralisieren würde. Es ist zwar richtig, dass aus vermehrter Bewegung auch vermehrte Nahrungsaufnahme resultiert. Entsprechende Studien haben jedoch gezeigt, dass eine nichtlineare Relation zwischen Kalorienaufnahme und Energieverbrauch besteht (Franklin, 1992, S. 69f).

#### *Passive Gewichtsabnahme*

Mechanische Vibratoren lassen angeblich das Fett verschwinden bzw. verteilen dieses Fett im Körper um. Studien belegen jedoch, dass man Fett nicht wegmassieren kann und somit auch diese Geräte nutzlos sind (Franklin, 1992, S. 75f).

#### *Gewichtszunahme ohne Veränderung des Alltags*

Viele etwa 30-jährige Männer beklagen sich, dass sie plötzlich zugenommen haben, obwohl sie weder mehr essen, noch weniger körperliche Arbeit verrichten als zuvor. Die Gewichtszunahme lässt sich durch den – allmählich mit zunehmendem Alter – reduzierten Grundumsatz erklären (Siehe auch die Tabelle 4).

#### *Training im Fettstoffwechselbereich*

Vielfach besteht der Irrtum, man könne Fett nur mit einem Training im Fettstoffwechselbereich (also um oder unter 2 mmol/l Laktat) verbrennen. Dieser Irrtum dürfte darauf beruhen, dass sehr oft Fettverbrennung mit Fettabbau verwechselt wird. Wie bereits im Kapitel 2.1.3.4 angeführt, ist das entscheidende Kriterium einer Gewichtsreduktion eine negative Energiebilanz (Silbernagl & Despopoulos, 2007).

#### *Zellulitiskuren*

Angebliche Zellulitiskuren (hochkonzentrierte Eiweißernährung, Massage, Sauna, Hautcremes oder Umschläge) beseitigen das sogenannte Cellulite<sup>1</sup>. Jeglicher wissenschaftlicher Beweis solcher Kuren fehlt bis dato (Franklin, 1992, S. 87).

#### *Genetischer Einfluss*

Viele adipöse und übergewichtige Menschen geben der Genetik die Schuld für ihre Fett-

---

<sup>1</sup> Cellulite ist Veränderung der Haut in Form einer „Orangenhaut“.

leibigkeit. „Ich kann ja nichts dafür“ oder „Mein Dicksein ist erblich vorbelastet“ – solche oder ähnliche Aussagen führen dazu, dass sich Person ihrer Verantwortung entziehen, auf ihre Gewichtsregulation zu achten. Eine Betrachtung zahlreicher Studien ergab jedoch folgende Schlussfolgerung: Die genetischen Aspekte sind nicht ausschließlich für die Entstehung von Übergewicht verantwortlich. Man spricht hier vielmehr von einer genetischen Prädisposition (=Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten) – „von einer Neigung, bei den entsprechenden Lebensbedingungen und Essgewohnheiten eher Adipositas auszubilden als andere, nicht betroffene Personen. Das bedeutet, dass man nicht alleine seinem Genpool die Entstehung von Übergewicht zuschreiben kann, sondern durch eine gewisse Lebensweise auch selbst dazu beigetragen hat“ (Pani, 2002, S. 97, 98).

Diese Liste von Aberglauben über Gewichtsreduktion ließe sich endlos fortsetzen. Man möge sich jedoch die Kernaussage des Energieerhaltungssatzes in Verbindung mit dem Körpergewicht stets vor Augen halten: Eine ausgeglichene Energiebilanz (Input und Output sind gleich groß) ist unumgänglich.

## 2.2 Genetische Variation

Obwohl die Menschen 99,9 % ihrer DNA-Sequenz mit der übrigen Bevölkerung teilen, genügen die restlichen 0,1 %, um jedes Individuum einzigartig zu machen (Roth, 2007).

Es gibt im Wesentlichen 3 Typen genetischer Variation (Roth, 2007, S. 40f, Müller-Myhsok, 2003, S. 99):

1. SNP = Single Nucleotide Polymorphismus: Veränderung eines einzigen Nukleotids bzw. Austausch eines einzelnen Basenpaares, z.B. wird Guanin (G) durch Thymin (T) ersetzt.<sup>2</sup> SNP ist der häufigste Typ der genetischen Variation.
2. Insertion/Deletion Polymorphismus: Anwesenheit bzw. Abwesenheit eines bestimmten DNA-Teils
3. Repeat Polymorphismus oder Mikrosatellit-Wiederholung: Sich wiederholende DNA Sequenzen, die in einer unterschiedlichen Wiederholungszahl vorkommen.

Von einem Polymorphismus spricht man, wenn eine bestimmte genetische Variation in mehr als 1 % der Bevölkerung vorkommt – bei einem geringeren Vorkommen (<1 %) spricht man von einer Mutation (Görtzen & Rüdiger, 2007, S. 1170).

Die „Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes“ fasst alle Humanstudien über Polymorphismen eines bestimmten Zeitraumes zusammen, welche unmittelbar mit körperlicher Aktivität in Zusammenhang stehen. Unter anderem sind Studien angeführt, die sich mit den Polymorphismen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4 Rezeptor und deren Auswirkung auf körperliche Aktivität beschäftigen. In den folgenden 3 Kapiteln (2.2.1 bis 2.2.3) wird näher darauf eingegangen (Bray, Hagberg, Pérusse, Rankinen, Roth, Wolfarth & Bouchard, 2008).

Eine weitere Zusammenstellung von Studien, die „Human Obesity Gene Map“, befasst sich mit genetischen Varianten in Zusammenhang mit Fettleibigkeit und Körpergewicht. Da Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4 Rezeptor nicht nur mit körperlicher Aktivität in Zusammenhang gebracht werden, sondern vor allem in Verbindung mit dem Energiehaushalt stehen, befinden sich jene genetischen Varianten auch in dieser Auflistung (Rankinen, Zuberi, Chagnon, Weisnagel, Argyropoulos, Walts, Pérusse & Bouchard,

---

<sup>2</sup> Es gibt noch zwei weitere DNA-Basen: Adenin (A) und Cytosin (C). Diese vier Basen sind die Bausteine der DNA.

2006).

Anzahl der Studien in den Zusammenstellungen "The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes" und „The Human Obesity Gene Map“ über die jeweiligen genetischen Varianten zu den Themen „körperliche Aktivität“ und Fettleibigkeit:

Human Gene Map for:	“Performance and Fitness”	“Obesity”
Leptin	1 Studie	5 Studien
Leptin Rezeptor	2 Studien	1 Studie
Melanocortin-4 Rezeptor	1 Studie	23 Studien

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass Polymorphismen in den Genen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4 Rezeptor jedoch nicht die einzigen Polymorphismen sind, die in Verbindung mit körperlicher Aktivität bzw. Energiehaushalt stehen.

Ghrelin etwa ist ein appetitstimulierendes Peptidhormon. Es befindet sich im Magen (an der Magenwand) und löst sich, um zu signalisieren, dass der Magen „leer“ ist. Ghrelin dient über einen längeren Zeitraum der Gewichtsregulation. Eine akute Blockade von Ghrelin hat folgende Auswirkungen: Zunahme der Nahrungsaufnahme und Zunahme des Körpergewichts (Foster-Schubert, McTiernan, Frayo, Schwartz, Rahan, Yasui, Tworoger & Cummings, 2005).

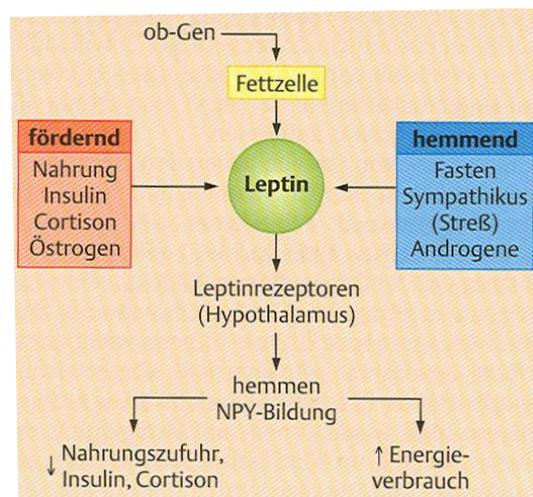
Der Ghrelin-Level schwankt im Laufe des Tages in Relation zur Nahrungsaufnahme. Wenn Ghrelin eine Rolle bei der Regelung der Nahrungsaufnahme spielt, ist es interessant, die Faktoren im Hintergrund zu verstehen. Ghrelin – ein potenzieller Gegenspieler von Leptin und Insulin – erscheint auch als Reflektion von Gewichtsveränderungen über einen längeren Zeitraum, daher dient es vielleicht als ein Signal für bevorstehende Fettleibigkeit. Der Ghrelin-Level steigt vor der Mahlzeit an und sinkt rasch nach dem Essen (Williams & Cummings, 2005).

In einer Studie von Foster-Schubert et al. (2005) wurde untersucht, ob der Ghrelin-Level durch körperliche Aktivität zunimmt ohne dabei die Kalorienzunahme zu reduzieren. Eine Gruppe weiblicher Testpersonen, welche Aerobictraining (12 Monate lang: 5 Mal pro Woche je 45 Minuten moderates Training) absolvierte, zeigte einen signifikanten Anstieg des Ghrelin-Levels – ohne dabei die Nahrungsaufnahme zu reduzieren. Bei den Frauen, die im Untersuchungszeitraum mehr als 3 kg abgenommen haben, stieg der Ghrelin-Level um 17,7 %. Im Durchschnitt war eine Gewichtsabnahme von 1,4 kg (+/- 0,4 kg) zu verzeichnen.

## 2.2.1 Leptin

### 2.2.1.1 Allgemeines

Das Hormon Leptin ist ein Produkt des obese-Gens und wird durch das Fettgewebe produziert. Hormone sind chemische Botenstoffe, die über spezifische Rezeptoren (= Empfänger) auf ihre Zielzellen wirken. Leptin hat den wichtigsten Einfluss auf die Energiehomöostase. Unter der Energiehomöostase versteht man die Regelung von Aufnahme und Verbrauch von Energie – es muss langfristig ein Gleichgewicht aufrecht erhalten werden. Leptin hat eine anorexigene (Appetit senkende) Wirkung, und wurde daher nach dem altgriechischen Wort „leptos“ (steht für schlank, dünn), Leptin genannt. Die Etymologie des Wortes implementiert die physiologische Rolle des Unterdrückens von Körperfett bei der Reduktion der Nahrungsaufnahme und Steigerung des Energieverbrauchs. Leptin liegt am folgenden Chromosom: 7q31.3 (Cook et al., 2001, Faller & Schünke, 1999, S. 309, S.370, Koletzko & Rauh-Pfeifer, S. 241, Lee, 2009, S. 36f).



**Abbildung 11: Entstehung des Hormons Leptin (Koletzko et al., S. 242)**

In der Abbildung 11 wird schematisch gezeigt, wie das Hormon Leptin entsteht und welche Wirkungen es verursacht. Durch die Produktion von Leptin wird der Appetit gehemmt, das zur Folge hat, dass die Nahrungszufuhr sinkt und gleichzeitig wird der Energieverbrauch erhöht.

Eine Studie von Franks, Farooqi, Luan, Wong, Halsall, O’Rahilly und Wareham (2003, S. 3262) zeigt, dass die körperliche Aktivität indirekt proportional zum Leptin-Level steht.

Eine Studie an Mäusen mit Leptinmangel ergab, dass die Zuführung von Leptin eine erhöhte körperliche Aktivität zur Folge hatte (Pellemounter, Cullen, Baker, Hecht, Winters, Boone & Collins, 1995). Ähnliche Effekte bei Menschen sind noch nicht beobachtet wor-

den.

Eine weitere Studie von Gomez-Merino, Chennaoui, Drogou, Bonneau und Guezennec, (2002, S. 1594ff) ergab folgende Ergebnis: Ein signifikantes Absinken des Leptin-Levels (ca. 67 %) am Ende eines 4-wöchigen Militärtrainings, also einer längeren sportlichen Belastung.

Im Zuge einer anderen Untersuchung wurde weder durch körperliche Aktivität, noch durch akute Belastung mit dem damit verbunden Energieverbrauch bei Adipösen und Leistungssportlern ein nennenswerter Effekt auf das Leptin-Level festgestellt (Duperly, 1998, S. 101).

Eine Untersuchung an brasilianischen Frauen ergab, dass ein Polymorphismus im Leptin Promoter (G-2548A) eine wichtige Rolle in der Regulation des Leptin-Levels und Body-Mass-Index bei Frauen spielt. Frauen mit der G-Allel Ausprägung haben ein viermal höheres Risiko an Fettleibigkeit zu erkranken (Leptin-Level erhöht) als Frauen mit der A-Allel Ausprägung (Hinuy, Hirata, Forti, Diament, Sampaio, Armaganijan, Salazar & Hirata, 2008).

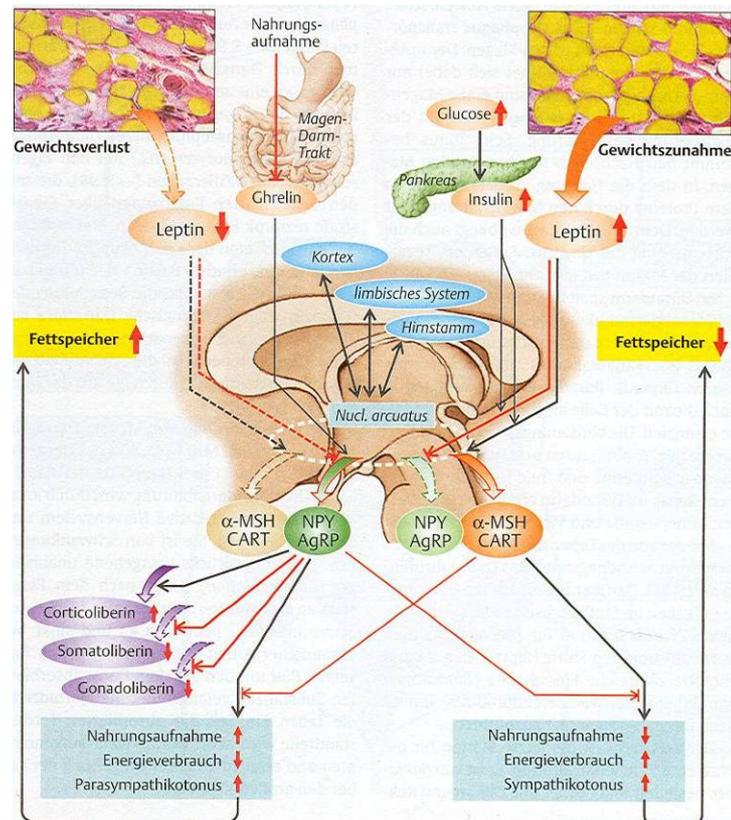
### *Leptinmangel*

Angeborener Leptinmangel ist sehr selten. In Pakistan und der Türkei wurden fünf bzw. drei miteinander verwandte Kinder untersucht. Diese Kinder hatten kein oder ein sehr niedriges Leptin-Level, was sich schon sehr bald durch Fettleibigkeit zeigte. Das Geburtsgewicht war noch normal, aber innerhalb von 3-4 Monaten zeigten sich schon Fettleibigkeit und ein ständiges Hungergefühl (bei einen Fettanteil von 54-57 %). Erfolgreiche Behandlungen mit menschlichem Methionyl-Leptin ergaben einen enormen Gewichtsverlust, ohne eine Veränderung der körperlichen Aktivität. Familienstudien ergaben, dass Leptinmangel autosomal rezessiv vererbt wird (Lee, 2009, Franks, Farooqi, Luan, Wong, Halsall, O´Rahilly & Wareham, 2003, S. 3258).

Eine andere Studie spricht davon, dass bei Personen mit Leptinmangel nach mehreren Jahrzehnten folgendes zu beobachten war: Verbesserung der Schilddrüsenfunktion, Verbesserung des Immunsystems und eine spätere Geschlechtsentwicklung. Gründe dieser Verbesserung sind unbekannt, man nimmt an, dass die Funktion von Leptin langsam von anderen Prozessen übernommen wurde (Ozata, Ozdemir & Licinio, 1999).

### 2.2.1.2 Leptin und Körpergewicht

Leptin spielt in zweifacher Hinsicht eine tragende Rolle in der Regulation des Körpergewichts. Einerseits hemmt es den Appetit und andererseits wird der Energieverbrauch angeregt – beide Faktoren tragen zu einer negativeren Energiebilanz bei. Bei adipösen Menschen verliert Leptin an Wirksamkeit, da sich eine Leptinresistenz einstellt (Vrtikapa, 2007, S. 61).



**Abbildung 12: Regelung des Körpergewichts (Silbernagl et al., 2007, S. 233)**

In der Abbildung 12 wird die Regelung des Körpergewichts durch Leptin beschrieben. In der Mitte der Abbildung (braune Farbe) ist ein Teil des Gehirns – der Hypothalamus – aufgezeichnet. Leptin, das in den Fettzellen produziert wird, meldet dem Hypothalamus die Größe des Fettdepots. Leptin aktiviert Neurone im Nucleus arcuatus (bedeutet wörtlich übersetzt bogenförmiger Kern), die  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon), das zu den POMC (Pro-Opiomelanocortin) gehört, absondern, wo es an Melanocortin-4-Rezeptoren bindet. Cocaine- und Amphetamine-regulates Transcript (CART) wirkt ähnlich wie  $\alpha$ -MSH. Dadurch werden anorexigene Hormone wie das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH), das Thyreo-Releasing Hormon (TRH) und Oxytocin in die Blutbahn abgegeben. Wenn eine hohe Leptinkonzentration (es ist "reichlich Fett gelagert" – siehe Abbildung rechts oben) vorhanden ist, vermindert der Hypothalamus die Nahrungsaufnahme und erhöht den Energieverbrauch.

Bei einem niedrigen Leptinspiegel (siehe Abbildung 13 links oben) wird das Gegenteil ausgelöst. Leptin hemmt im Nucleus arcuatus Neurone, die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-relates Peptide (AgRP) ausschütten. Dadurch wird die orexigene (Appetit steigend) Wirkung von NPY und AgRP verhindert. Wird allerdings von den Fettzellen kein Leptin gemeldet, werden die NPY- und AgRP Neurone nicht gehemmt, so dass NPY Orexine (=Hypocretin) und Melanin-concentrating Hormone (MCH) freisetzen, die die Nahrungsaufnahme steigern und den Energieverbrauch senken. AgRP dagegen blockiert die Bindung von  $\alpha$ -MSH an MC4-R, sodass keine Appetit senkenden Transmitter freigesetzt werden (Silbernagl et al., 2007, S. 232, Cook et al., 2001, S. 370).

Leptin ist jedoch nicht das einzige Hormon, das die Energiehomöostase reguliert. Insulin, das von der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet wird, fungiert ähnlich wie Leptin, jedoch mit einem schwächeren anorexigenen Effekt (Hölter, 2007, S. 9).

Paradoxerweise haben fettleibige Personen einen höheren Leptingehalt. Die Erklärung dürfte eine entwickelte Leptinresistenz sein. Diese Beobachtung lässt folgendes schlussfolgern: Die primäre Funktion von Leptin ist nicht die Prävention der Gewichtszunahme, sondern eher die Speicherung von Fettdepots in Zeiten des Energiedefizits (z.B. Hungersnot) (Oswal & Yeo, 2007, S. 295).

Bei dem zu untersuchenden Polymorphismus Leptin A19G (rs2167270) handelt es sich um einen Basenaustausch von Adenin zu Guanin an der Position +19, der zum ersten Mal von Hager, Clement, Francke, Dina, Raison, Lahlou, Rich, Pelloux, Basedevant, Guy-Grand, North und Froguel (1998) beschrieben wurde. Es wurde der Zusammenhang zwischen einem bestimmten Genotyp und einem Gewichtsextrema untersucht – es konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Middeke, 2002).

### **2.2.1.3 Genetische Varianten im Leptin und körperliche Aktivität**

Die Beweislage des Zusammenhanges zwischen Leptin und PAEE (physical activity energy expenditure = Energieaufwand durch körperliche Aktivität) ist aus folgenden Gründen dürftig: Einerseits ist die Erfassung der körperlichen Aktivität oft sehr ungenau und komplex, und andererseits ist die Anzahl der vorhandenen Studien noch sehr gering. Es konnte keine Studie gefunden werden, die einen Zusammenhang zwischen einem bestimmten Genotyp eines Leptins und körperlicher Aktivität beobachtet hatte. Lediglich die Studie von Lakka, Rankinen, Weisnagel, Chagnon, Lakka, Ukkola, Boulé, Rice, Leon, Skinner, Wilmore, Rao, Bergman und Bouchard (2004) untersuchten annähernd in diese

Richtung. Sie erforschten die genetischen Varianten im Leptin A19G und den Zusammenhang von körperlicher Aktivität in der Glukose- Homöostase.

## **2.2.2 Leptin Rezeptor**

### **2.2.2.1 Allgemeines**

Das aus dem lateinischen abgeleitete Wort „Rezeptor“ bedeutet „Empfänger“. Die Rezeptoren nehmen Reize aus dem Körperinneren (z.B. aus dem Fettgewebe) auf. Das Hormon Leptin wirkt über die Leptin Rezeptoren auf ihre Zielzellen. Der Leptin Rezeptor (LEPR) liegt am Chromosom 1p31. Die Leptin Rezeptoren sind sowohl im Gehirn situiert als auch im peripheren Gewebe (Niere, Lunge, Muskel und Fettgewebe) (Faller & Schünke, 1999, S. 624, Lee, 2009, S. 37, Schulz & Lehnert, 2004, S. 46).

### **2.2.2.2 Genetische Varianten im Leptin Rezeptor und Körpergewicht**

Nachfolgende Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse:

Laut Lee (2009) korreliert der Gln 223 Arg (auch Q223R genannt) Polymorphismus im Leptin Rezeptor nicht mit dem Body-Mass-Index. Eine Mutation am Leptin Rezeptor ist nicht die Ursache von Adipositas – das ergab auch eine Untersuchung an schlanken und fettleibigen Personen: der Level vom Leptin Rezeptor ergab keinen Unterschied. Eine weitere Studie zeigte, dass der Leptin-Level nichts über einen LEPR-Mangel aussagen kann. Mehr als 90% der fettleibigen Menschen haben einen hohen und keinen niedrigen Leptin-Level oder eine Mutation am Leptingen. Auf der anderen Seite gibt es einen starken positiven Zusammenhang zwischen Leptin-Level, Fettleibigkeit und Insulinkonzentration. Bei der Gewichtsabnahme geht auch der Leptin-Level zurück. Damit kann gesagt werden, dass fettleibige Personen eine Leptinresistenz entwickeln, die jedoch nicht mit einem Defekt des Leptin Rezeptors einhergeht (Lee, 2009).

Andere Studien des Q223R (rs1137101) Polymorphismus im Leptin Rezeptor kommen zu einer anderen Schlussfolgerung:

Eine Studie von Furusawa, Naka, Yamauchi, Natsuhara, Kimura, Nakazawa, Ishida, Inaoka, Matsumura, Ataka, Nishida, Tsuchiya, Ohtsuka und Ohashi (2009) ergab, dass Personen mit homozygoten 223Q-Allel ein signifikant höheres Körpergewicht und einen signifikanten höheren BMI hatten. Weiters hatten sie ein signifikant erhöhtes Risiko an Fettleibigkeit zu erkranken.

Eine Untersuchung an fettleibigen Personen in Tunesien von Ben Ali, Kallel, Sediri, Ftouhi, Feki, Slimene, Jemaa und Kaabachi (2009) kam zu dem selben Ergebnis: Personen mit homozygoten 223Q-Allel haben einen signifikanten höheren BMI. In dieser Studie

wurde ebenfalls festgestellt, dass das Leptin-Level bei Personen mit homozygoten<sup>3</sup> 223Q-Allelen signifikant höher ist.

Eine Studie von Gregoor, van der Weide, Mulder, Cohen, van Megen, Egberts und Heerdink (2009) ergab nur bei Frauen einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und dem homozygoten 223Q-Allel. Bei den männlichen Probanden konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden.

Eine Studie in Spanien von Portolés, Sorlí, Francés, Coltell, González, Sáiz und Corella (2006) kam zum gleichen signifikanten Ergebnis wie die bereits oben erwähnten Studien: Das homozygote 223R-Allel war bei normalgewichtigen Personen vorherrschend.

### **2.2.2.3 Genetische Varianten im Leptin Rezeptor und körperliche Aktivität**

In einer Studie von Richard, Chevalley, Manen, Bonjour, Rizzoli und Ferrari (2007) wurde bei 222 Buben die Sequenzvariation Gln 223 Arg des Leptin Rezeptors und die körperliche Aktivität untersucht. Die Buben wurden zweimal getestet: einmal im Alter von 7 Jahren und ein weiteres Mal 2 Jahre später im Alter von 9 Jahren. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die Buben mit homozygoten Allelen (sowohl 223R-Allel als auch 223Q-Allel) ein signifikant niedrigeres körperliches Aktivitäts-Level als der heterogene Genotyp hatten. Dieser Unterschied war jedoch bei der zweiten Untersuchung nicht mehr sichtbar. Es stellt sich nun die Frage, ob bei Erwachsenen ebenfalls ein Unterschied des körperlichen Aktivitäts-Levels aufgrund eines unterschiedlichen Genotyps beobachtbar ist.

In einer Studie von Stefan, Vozarova, Del Parigi, Ossowski, Thompson, Hanson, Ravussin & Tataranni (2002) untersuchte man von 268 ProbandInnen die Körperkomposition, den 24 h Energieverbrauch, die körperliche Aktivität und den 24 h Atmungsquotienten. Es wurde folgende Sequenzvariante des Leptin Rezeptors erforscht: Gln 223 Arg (Q223R). Personen mit homozygoten 223R-Allelen hatten einen signifikant niedrigeren Energieverbrauch und eine niedrigere körperliche Aktivität als Personen mit homozygoten Q223-Allele. Die Ergebnisse zeigten jedoch keinen Einfluss auf Adipositas und auch keinen Zusammenhang mit dem Körperfett.

---

<sup>3</sup> d.h. es liegen 2 gleiche Allele vor (Allel ist die mögliche Ausprägung eines Gens)

## 2.2.3 Melanocortin-4 Rezeptor

### 2.2.3.1 Allgemeines

Melanocortin-4-Rezeptor ( $\alpha$ -MSH-Rezeptor, Typ 4) liegt am Chromosom 18q22 und reguliert die Energiehomoöstase – siehe auch Kapitel 2.2.1.2 (Lee, 2009, S. 40).

#### *Melanocortin-4-Rezeptor Mangel*

MC4R-Mangel ist in Frankreich und Großbritannien zu 4% bzw. 5,8 % weit verbreitet. Fettleibige Menschen mit MC4R-Mangel zeigen keine besonderen phänotypischen Abweichungen zu fettleibigen Menschen ohne MC4R-Mangel auf. Viele Familienstudien weisen auf eine autosomal co-dominante Vererbung hin (Lee, 2009).

### 2.2.3.2 Genetische Varianten im MC-4 Rezeptor und Körpergewicht

Vom Melanocortin-4-Rezeptor-Gen kennt man mittlerweile über 60 verschiedene Mutationen, die zu einem teilweisen bzw. vollständigen Funktionsverlust des Rezeptors führen. Die Folge ist eine Gewichtszunahme von 15 bis 20 kg bei Männern, zirka 30 kg bei Frauen (Kundt, 2006, S. 44, 45).

Untersuchungen ergaben, dass ein Gendefekt im MC-4 Rezeptor teilweise zu ausgeprägter Adipositas führte. In Zusammenhang mit Essstörungen sind mittlerweile mehr als 30 verschiedene Polymorphismen bekannt (Görtzen et al., 2007, S. 1169f).

Studien zeigen, dass eine MC4R-Mutation aber sehr selten bei fettleibigen Menschen zu beobachten ist. Personen mit nicht aktivierter (null) MC4R-Mutation waren schwerer, größer und hatten eine deutlich höhere Nahrungsaufnahme als Personen mit partieller aktivierter MC4R-Mutation (Lee, 2007).

Bei dem zu untersuchenden Polymorphismus (rs17700633) zeigt eine Studie, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. auch dem Body-Mass-Index und dem Genotyp gibt. Personen mit einer homozygoten A-Allel-Ausprägung hatten das größte Körpergewicht bzw. den höchsten BMI. Personen mit der homozygoten G-Allel-Ausprägung hatten das geringste Körpergewicht bzw. den kleinsten BMI (Zobel, Andreasen, Grarup, Eiberg, Sørensen, Sandbæk, Lauritzen, Borch-Johnsen, Jørgensen, Pedersen & Hansen, 2009).

In einer anderen Studie wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und dem Body-Mass-Index beobachtet. Personen mit dem Minor-Allel (Allel A) hatten einen signifikant höheren BMI. Weiters wurde in dieser Studie festgestellt, dass kein Zusammenhang zwischen dem Energieverbrauch und dem untersuchten Polymorphismus im MC-4 Rezeptor (rs17700633) besteht (Kring, Holst, Toubro, Astrup, Hansen, Pedersen & Sørensen, 2010).

### **2.2.3.3 Genetische Varianten im MC-4 Rezeptor und körperliche Aktivität**

Tierstudien zeigen, dass bewusst verursachte Verletzungen in unterschiedlichen Hirnregionen zu unterschiedlichen Auswirkungen der körperlichen Aktivität führen: Zunahme bzw. Abnahme der körperlichen Aktivität. MC4R knock-out Mäuse bewegen sich signifikant weniger als normale Mäuse. Eine weitere Folge des MC4R-Mangels ist die vermehrte Fettzunahme. Eine Humanstudie zeigte, dass der MC4R-C2745T Polymorphismus mit der körperlichen Aktivität zusammenhängt. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die Personen mit homozygoten T-Allelen signifikant weniger moderat-anstrengende körperliche Aktivität ausübten und ein höheres Inaktivitäts-Level hatten. Weiters war beobachtbar, dass diese Gruppe eine Stunde pro Woche weniger körperliche Aktivität ausübten als die Personen mit heterozygoten C-T Allele und homozygoten C-Allele. Generell bestand bei keinem Genotyp ein signifikanter Zusammenhang zum Body-Mass-Index (Loos, Rankinen, Tremblay, Pérusse, Chagnon & Bouchard, 2005, S. 423, 424).

### 3. ProbandInnen

#### 3.1 Anzahl der ProbandInnen und Rekrutierung

Insgesamt nahmen an dieser Studie 161 untrainierte Personen bzw. GesundheitssportlerInnen teil, wobei die Rekrutierung der ProbandInnen durch direkte Kontaktaufnahme bzw. Aushang am Zentrum für Sportwissenschaft und Universitätssport sowie am Österreichischen Institut für Sportmedizin (ÖISM) erfolgte. Die teilnehmenden Personen müssen eine Einverständniserklärung unterschreiben. Vor Durchführung der Studie wurde ein Ethikkommissionsvotum (Medizinischen Universität und Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien) eingeholt.

Nach Aufnahme in die Studie wurden den ProbandInnen Codes zugeteilt, um die Untersuchung anonymisiert durchzuführen. Diese scheinen jedoch nicht auf der Einverständniserklärung gemeinsam mit dem Namen der Probandin / des Probanden auf. Proben und Fragebögen tragen nur mehr die Code-Bezeichnung. Die Codes gewährleisten, dass im Nachhinein nur noch Geschlecht, Alter und die Fragebogenantworten mit den Ergebnissen der genetischen Analyse in Verbindung gebracht werden können.

<b>N = 161</b>	<b>ProbandInnen</b>
Männer	47%, n = 75
Frauen	53%, n = 86
Alter (Jahre)	35 (20-83)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23,1 (17.9-45.7)
PAL	1,72 (1.27-2.90)

**Tabelle 6: Charakteristik der StudienteilnehmerInnen**

Die Werte in der Tabelle 6 zeigen den Median (Minimum-Maximum) der einzelnen Parameter.

#### 3.2 Einschlusskriterien

- Frauen und Männer ab dem 18. Lebensjahr.

### **3.3 Ausschlusskriterien**

Zum Ausschluss aus der Studie reicht die Erfüllung lediglich eines der Ausschlusskriterien.

- Ehemalige bzw. momentane Ausübung einer Sportart auf Leistungssportniveau.
- Vorliegen von koronaren Herzkrankheiten.
- Vorliegen von chronischen Erkrankungen.
- Manifeste Diabetes mellitus Typ I (insulinpflichtig) oder Typ II (> 200 mg/dl Nicht-Nüchtern-Blutglucose und typische Symptome an 2 Tagen oder > 200 mg/dl Nicht-Nüchtern-Blutglucose und >126 mg/dl Nüchtern-Blutglucose an 2 Tagen).

## 4. Methodik

Rekrutierung der 161 ProbandInnen mittels Aushang am Institut der Sportwissenschaften. Abnahme von Speichelproben mittels einer Mundspüllösung und Extraktion der enthaltenen DNA. Die einzelnen Polymorphismen werden mittels TaqMan-Primer und Probensets, welche mithilfe der Primer-Express-Software (Applied Biosystems) entworfen werden, genotypisiert. Die körperliche Aktivität wird mittels Fragebogen erhoben.

Folgende Sequenzvariation der Polymorphismen wird untersucht:

- Leptin – A19G (dbSNP Datenbank: rs2167270)
- Leptin Rezeptor – Gln 223 Arg (dbSNP Datenbank: rs1137101)
- Melanocortin-4-Rezeptor – 5720278G>A (dbSNP Datenbank: rs17700633)

### 4.1 Erfassung der körperlichen Aktivität

Mit dem Fragebogen „Physical Activity Frequency Questionnaire“ (PAFQ; siehe Anhang 9.3) wird einerseits das Ausmaß der körperlichen Aktivität im alltäglichen Leben (Beruf und Freizeit) erfasst und andererseits das Ausmaß der körperlichen Aktivität der eventuell ausgeübten Sportarten aufgezeichnet.

Die Auswertung des Fragebogens ergibt unter anderem den Energieaufwand pro Tag, wobei bei der Erfassung der körperlichen Aktivität Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht berücksichtigt wurden.

Der Fragebogen wurde bereits unter gegenüber dem 3-tägigen Tragen eines Pulsmonitors validiert (Bernstein, Sloutskis, Kumanyika, Sparti, Schutz & Morabia, 1998, Brandstetter, 2009).

Mit dem Fragebogen PAFQ können die Gesamtaktivitäten einer Woche festgesetzt werden. Wenn die Gesamtmenge von 168 Stunden (für eine Woche) nicht schlüssig ist, muss eine zweistufige Korrektur gebildet werden (Bernstein et al., 1998). Zuerst werden die Minimum- und Maximumschlafzeit auf 45,5 bzw. 70 Stunden festgelegt. Anschließend wird die Gesamtdauer für Nicht-Schlaf-Aktivitäten berechnet und entsprechend justiert, damit die Gesamtdauer von Schlaf und Nicht-Schlaf 168 Stunden beträgt (Brandstetter, 2009, S. 29).

Die Multiplikation des Grundumsatzes mit der körperlichen Aktivität ergibt den Energieaufwand. Die Multiplikationsfaktoren wurden der Studie von Ainsworth, Haskell, Whitt, Irwin, Swartz, Strath, O'Brien, Basset, Schmitz, Emplaincourt, Jacobs & Leon (2000) ent-

nommen. Lediglich die Faktoren für die Freizeitaktivitäten und das Sitzen basieren auf den Vorgaben der FAO/WHO/UNU (1985).

Der Grundumsatz wurde mithilfe der persönlichen Daten wie folgt berechnet (Elmadfa, 2004):

Männer: Grundumsatz = 1 kcal/ Stunde x Körpergewicht

Frauen: Grundumsatz = 0,9 kcal/ Stunde x Körpergewicht

Der Energieaufwand ist von Geschlecht, Alter, Körperhöhe und anderen Faktoren abhängig, während das körperliche Aktivitäts-Niveau (PAL: Physical Activity Level) von diesen Variablen unabhängig ist. Der PAL kann berechnet werden, indem man den Energieaufwand pro Tag durch den Grundumsatz teilt (Elmadfa, 2004, Brandstetter, 2009, S. 29).

Der Teil 6: „Sport – Nähere Angaben“ war im ursprünglichen validierten Fragebogen nicht enthalten. Er wurde jedoch in den validierten Fragebogen eingebaut, um auch qualitative Informationen über die Sportaktivitäten der ProbandInnen zu erhalten.

## 4.2 DNA-Isolation

Arbeitsschritte der DNA-Isolierung auf Basis einer Mundspüllösung (Listerine) mit Gentra Buccal Cell Core Kit A:

- 1.) 10ml Listerine (= Mundspüllösung) in ein 50ml-Röhrchen pipettieren.
- 2.) Der/ Die ProbandIn muss den Mund ca. 30 Sekunden mit der Mundspüllösung spülen und diese danach zurück ins Röhrchen spucken (1 Stunde vorher darf nichts gegessen oder getrunken werden – auch kein Kaugummi).
- 3.) Zentrifugieren: 10 Minuten, 2.000xg, 25°C, eventuell wiederholen, falls das Pellet zu locker ist.
- 4.) Überstand vorsichtig wegheben (Rest mit Pipette abheben)
- 5.) 1,1ml (= 2 x 550µl) Cell Lysis Solution zugeben
- 6.) Eventuell vorsichtig mit Pipette mischen, dann 50x kippen
- 7.) 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren (leicht schwenken = bei ca. 80 RPM auf den Shaker stellen)
- 8.) Jeweils 5µl Proteinase K in zwei 2ml-Mikrozentrifugenröhrchen geben
- 9.) Jeweils 500µl in zwei vorbereitete 2ml-Mikrozentrifugenröhrchen umfüllen
- 10.) 3 x kippen
- 11.) 20 Sekunden vortexen, hohe Geschwindigkeit
- 12.) 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren
- 13.) Jeweils 5µl RNase A zufügen, 25 x schwenken, 15 Minuten bei 37°C im Heizblock inkubieren, abspinnen
- 14.) Jeweils 170µl Protein Precipitation Solution zufügen
- 15.) 20 Sekunden vortexen, hohe Geschwindigkeit
- 16.) 10 Minuten auf Eis
- 17.) Zentrifugieren: 10 Minuten bei 10.000xg, 4°C (Kleine Zentrifuge vorkühlen, restliche Proben auf Eis)
- 18.) 2,5µl Glycogen + 500µl Isopropanol in 2ml-Mikrozentrifugenröhrchen vorlegen
- 19.) Überstand (= DNA) mit Pipette zugeben

- 20.) Mischen: erst schwenken („Flankerl“ werden sichtbar), dann 50 x kippen
- 21.) Zentrifugieren: 4 Minuten, 3.000xg, 25 °C
- 22.) Überstand verwerfen (eventuell 1ml-Pipette verwenden), Rest mit Tuch heraus-saugen. Vorsicht: Pellet!
- 23.) 500µl 70% Ethanol dazugeben, kippen (=Waschvorgang)
- 24.) Zentrifugieren: 4 Minuten , 3.000xg
- 25.) wie Punkt 22.)
- 26.) 1 Minute lufttrocknen (im Laminar flow)
- 27.) Jeweils 200µl Hydration Solution zugeben
- 28.) Inkubieren: 1 Stunde bei 65 °C (Wasserbad oder Heizblock)
- 29.) Inkubieren: über Nacht bei RT (Shaker bei ca. 80 RPM)
- 30.) Lagerung: bei -20 °C, aliquotiert (je 50µl in 0,2ml-Röhrchen)

Quantitätskontrolle: Die schlussendliche DNA-Konzentration (zwischen 10 µg/ml und 300 µg/ml) wurde mittels des Nanodrop 1000 Spektrofotometers von PeqLab Biotechnologie gemessen - das Absorptionverhältnis gemessen bei 260 und 280 Nanometer soll über 1.7 liegen. Die DNA-Qualität war nicht immer optimal, da das Absorptionverhältnis manchmal unter dem empfohlenen Mindestwert von 1.7 lag (1.4 - 1.6).

Die DNA-Mengen waren sehr unterschiedlich. Absolute DNA-Konzentrationen reichten von 4 µg bis zu 120 µg pro ProbandIn (Brandstetter, 2009, S. 37).

Folgende Chemikalien sind für die DNA-Isolation notwendig (Brandstetter, 2009, S. 36):

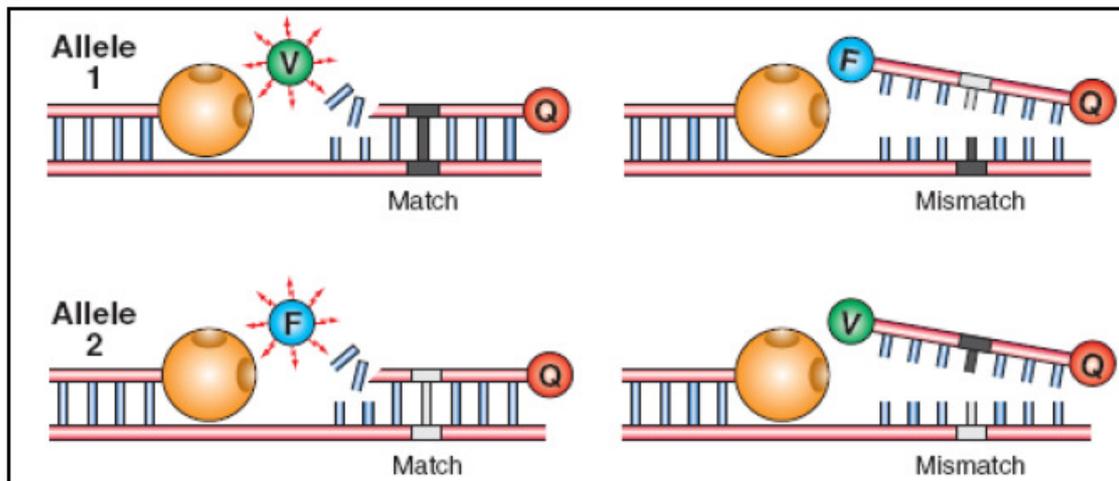
Chemikalien	Hersteller	Artikelnummer
Cell Lysis Solution	Qiagen Sciences	158906
DNA Hydration Solution	Qiagen Sciences	158918
Ethanol für Molekularbiologie 99.8%	Merck	1.08543.0250
Glycogen Solution 20mg/ml	Qiagen Sciences	158930
2-Propanol für Molekularbiologie ≥99%	Sigma	19516
Protein Precipitation Solution	Qiagen Sciences	158910

Purgene Proteinase K	Qiagen Sciences	158918
RNase A Solution	Qiagen Sciences	158922
Steriles Wasser	Laboratoire Aguetant	

**Tabelle 7: Chemikalien für die DNA-Isolation (Brandstetter, 2009, S. 36)**

### 4.3 Bestimmung der Polymorphismen mittels PCR

Die PCR (englisch: Polymerase Chain Reaction, deutsch: Polymerase Kettenreaktion) ist eine molekulargenetische Methode zur Vervielfältigung von DNA-Abschnitten, die man zum einen verwenden kann, um die mRNA Menge eines Gens zu quantifizieren und zum anderen um den Genotyp qualitativ zu bestimmen.<sup>4</sup> Als Ergebnis sind drei verschiedene Genotypen zu erwarten: homozygot für Allel 1 oder Allel 2 und heterozygot für Allel 1 und Allel 2.



**Abbildung 13: Verknüpfungen in der TaqMan® Gen Expression Untersuchung**  
(Applied Biosystems, 2005, S. 3)

In der TaqMan® Genotypisierung wird für jeden SNP ein einzigartiges Paar an fluoreszierenden<sup>5</sup> Sonden verwendet. Jede fluoreszierende Sonde passt perfekt auf eines der beiden Allele (siehe Abbildung 13). Durch die Bindung wird der nicht-fluoreszierende Farbstoff in seine fluoreszierende Variante umgewandelt. Die Veränderungen in der Fluoreszenz werden am Ende des letzten Polymerasezykluses gemessen. Dieser Zyklus beginnt damit, dass die DNA-Doppelhelix getrennt wird. Anschließend binden die Vorwärts- und Rückwärts-Primer<sup>6</sup> an jeden einzelnen Strang und erlauben der DNA-Polymerase zu binden und die komplementären Stränge zu synthetisieren. Diese Prozedur wird 35-40x wiederholt, damit das fluoreszierende Signal vergrößert und daher messbar wird. Eine Sonde trägt einen der beiden Farbstoff-Detektoren (V: VIC® und F: FAM™). Diese Detektoren

<sup>4</sup> Polymerase ist ein Enzym, das für die Vermehrung der Erbinformation (DNA) im Prozess der Replikation notwendig ist.

<sup>5</sup> Fluoreszenz: bei Bestrahlung (z. B. mit Licht) leuchtet ein bestimmter Stoff auf (Dudenverlag, 1995).

<sup>6</sup> Ein Primer dient als Startpunkt für die DNA-Polymerase.

binden an den replizierten DNA-Einzelstrang – der VIC<sup>®</sup> fluoreszierende Farbstoff-Detektor passt nur zu Allel 1, und der FAM<sup>™</sup> fluoreszierende Farbstoff-Detektor passt nur zu Allel 2. Erst nach einem perfekten Zusammenpassen der neuen Stränge wird der fluoreszierende Farbstoff-Detektor mit Q gelöscht (Q: Quencher, bedeutet „löschen“ und ist eine Komponente der Untersuchung). Der Quencher verhindert, dass der Farbstoff gleich fluoresziert. Nach Abspaltung ist der Farbstoff weit genug entfernt und kann fluoreszieren. Nach mehreren sich wiederholenden Polymerasenzyklen werden die beiden fluoreszierenden Signale aufgenommen und gemessen. Erhöhte Signale im VIC<sup>®</sup> - Farbstoff deuten auf eine Homozygotie im Allel 1 hin, wohingegen erhöhte Signale im FAM<sup>™</sup> auf eine Homozygotie im Allel 2 hinweisen. Wenn beide Signale erhöht sind, deutet das auf eine Heterozygotie hin (Applied Biosystems, 2005).

Folgende Sequenzvariationen wurden untersucht:

Genbezeichnung	dbSNP Datenbank	Genotyping-Assay	Basenpaartausch bzw. SNP Typ
LEP – A19G	rs2167270	C_15966471_20	statt Adenin → Guanin (UTR-5)
LEPR – Q223R	rs1137101	C_8722581_10	statt Adenin(Q) → Guanin(R) ( <i>missense</i> SNP)
MC4R – 5720278G>A	rs17700633	C_32666984_10	statt Adenin → Guanin ( <i>downstream variant</i> )

**Tabelle 8: Sequenzvariationen**

Die Test-Kits stammen von Applied Biosystems.

Populationsverteilung (Caucasian-Europäer):

LEP – A19G (rs2167270)

Minor Allele frequency (HapMap): Allel A: 0,297

LEPR – Q223R (rs1137101)

Minor Allele frequency (AB): Allel G (223R): 0,480

MC4R 5720278G>A (rs17700633)

Minor Allele frequency (HapMap): Allel A: 0,340

### 4.3.1 Festlegung der optimalen DNA-Konzentration

Der Hersteller des Genotyping Assays (Applied Biosystems) empfiehlt eine DNA-Konzentration zwischen 1 und 20 ng DNA pro Reaktion. Es wurden 4 Konzentrationen für jeden Polymorphismus getestet: 1, 5, 10 und 20 ng DNA pro Reaktion. Anschließend wurde die geringste Menge an DNA gewählt, welche ein eindeutiges Signal lieferte. Dieses Signal erfüllt folgende Kriterien: Es muß einerseits doppelt so hoch sein wie die Negativkontrolle (NTC = negative control), andererseits aber vergleichbar hoch wie das bei der nächsthöheren DNA-Konzentration auftretende Signal.

Well	Konzentration	Allele X Signal	Allele Y Signal	Bezeichnung
A1	NTC	0,760	0,619	NTC
A2	NTC	0,748	0,580	NTC
A3	20ng DNA/Well	1,502	3,091	LEPR Allel G (223R)
A4	20ng DNA/Well	1,439	3,071	LEPR Allel G (223R)
A5	10ng DNA/Well	1,340	2,916	LEPR Allel G (223R)
A6	10ng DNA/Well	1,313	2,907	LEPR Allel G (223R)
A7	05ng DNA/Well	1,216	2,729	LEPR Allel G (223R)
A8	05ng DNA/Well	1,242	2,739	LEPR Allel G (223R)
A9	01ng DNA/Well	1,053	2,246	LEPR Allel G (223R)
A10	01ng DNA/Well	1,054	2,268	LEPR Allel G (223R)
A11	20ng DNA/Well	2,494	2,555	heterozygot
A12	20ng DNA/Well	2,460	2,558	heterozygot
B1	10ng DNA/Well	2,278	2,379	heterozygot
B2	10ng DNA/Well	2,251	2,426	heterozygot
B3	05ng DNA/Well	2,038	2,278	heterozygot
B4	05ng DNA/Well	2,107	2,221	heterozygot
B5	01ng DNA/Well	1,587	1,682	heterozygot
B6	01ng DNA/Well	1,651	1,679	heterozygot
B7	20ng DNA/Well	2,290	2,451	heterozygot
B8	20ng DNA/Well	2,342	2,454	heterozygot
B9	10ng DNA/Well	2,187	2,296	heterozygot
B10	10ng DNA/Well	2,203	2,342	heterozygot
B11	05ng DNA/Well	2,153	2,174	heterozygot
B12	05ng DNA/Well	2,179	2,203	heterozygot
C1	01ng DNA/Well	1,614	1,651	heterozygot
C2	01ng DNA/Well	1,700	1,810	heterozygot
C3	20ng DNA/Well	1,508	3,145	LEPR Allel G (223R)
C4	20ng DNA/Well	1,446	3,126	LEPR Allel G (223R)
C5	10ng DNA/Well	1,277	2,854	LEPR Allel G (223R)
C6	10ng DNA/Well	1,296	2,972	LEPR Allel G (223R)
C7	05ng DNA/Well	1,218	2,812	LEPR Allel G (223R)
C8	05ng DNA/Well	1,280	2,863	LEPR Allel G (223R)
C9	01ng DNA/Well	1,143	2,439	LEPR Allel G (223R)
C10	01ng DNA/Well	1,141	2,387	LEPR Allel G (223R)

Tabelle 9: Ergebnis des Konzentrationstests von 4 verschiedenen Proben

Die Tabelle 9 zeigt das Ergebnis des Konzentrationstests vom Polymorphismus LEPR Q223R (rs1137101). Es wird die DNA-Konzentration von 5 ng DNA/Well gewählt, da das Signal bei 1 ng DNA/Well einerseits deutlich geringer, andererseits aber bei 10ng DNA/Well nicht wesentlich höher ausfällt. Für die anderen beiden Polymorphismen Leptin und Melanocortin 4-Rezeptor werden analog dazu die gleichen Konzentrationstests durchgeführt. Die Tabelle 10 zeigt die gewählte DNA-Konzentration für den jeweiligen Polymorphismus.

<b>Polymorphismus</b>	<b>DNA-Konzentration</b>
LEP – A19G (rs2167270)	5 ng DNA/Well = 0,44 ng/μl
LEPR – Q223R oder LEPR – Gln 223 Arg (rs1137101)	5 ng DNA/Well = 0,44 ng/μl
MC4R – 5720278G>A (rs17700633)	5 ng DNA/Well = 0,44 ng/μl

**Tabelle 10: DNA-Konzentrationen für den jeweiligen Polymorphismus**

### 4.3.2 Vorbereitungen für die PCR

Nach dem Auftauen der DNA-Probe (inkl. Vortexen und Abspinnen) wird sie mit destilliertem Wasser auf eine Konzentration von 0,44 ng/µl (bei 5 ng DNA/Well) verdünnt. Vorher wird die DNA-Konzentration mittels des „Nanodrop 1000 Spektrofotometers“ von PeqLab Biotechnologie (nach)gemessen. Wenn die Probenkonzentration höher als 180 ng/µl und somit die Probenmenge kleiner als 1 µl ist, muss eine Zwischenverdünnung hergestellt werden.

Berechnungsschritte für eine bestimmte Menge einer verdünnten Probe:

1. Berechnung des Verhältnisses zwischen Verdünnung und Probenkonzentration:

$$a = \frac{\text{gewünschte Verdünnung}}{\text{Probenkonzentration}}$$

2. Ergebnis a mit der gewünschten Menge (\*100, da 100 µl gewünscht) multiplizieren

$$\text{Probenmenge} = a * 100 \geq 1,00 \quad \rightarrow \text{unter } 1,00 \mu\text{l nicht pipettierbar}$$

3. Berechnung der erforderlichen Restmenge vom destillierten Wasser (a.dest.)

$$\text{a.dest} = 100 - \text{Probenmenge}$$

Berechnungsbeispiel 1 „normal“:

Einheitenumwandlung der Probenkonzentration: 33 µl/ml = 33 ng/µl

$$a = \frac{0,44}{33} = 0,0133$$

$$\text{Probenmenge} = 0,0133 * 100 = 1,33\mu\text{l}$$

$$\text{a.dest.} = (100 - 1,33) = 98,67\mu\text{l}$$

Berechnungsbeispiel 2 „Probenwert zu klein zum Pipettieren“:

Probenkonzentration: 91 ng/µl

$$a = \frac{0,44}{61} = 0,0072$$

$\text{Probenmenge} = 0,0072 * 100 = 0,72\mu\text{l}$  → zu klein zum Pipettieren → statt 100 mit 150 multiplizieren

$\text{Probenmenge} = 0,0072 * 150 = 1,08\mu\text{l}$

$\text{a.dest.} = 150 - 1,08 = 148,92\mu\text{l}$

Berechnungsbeispiel 3 „Probenwert viel zu klein zum Pipettieren und die notwendige Menge von Hydration Solution ist zu hoch → Zwischenverdünnung“:

Probenkonzentration: 281 ng/μl

$$a = \frac{0,44}{281} = 0,0016$$

$\text{Probenmenge} = 0,0016 * 100 = 0,16\mu\text{l}$

Zwischenverdünnung:  $0,16 * 7 = 1,12$  (mit 7 multiplizieren, damit der Wert > 1,0 beträgt)

1,12 μl Probenmenge

68,88 μl a.dest. ( $70 - 1,12 = 68,88$ )

0,44 ng/μl Zwischenverdünnung:

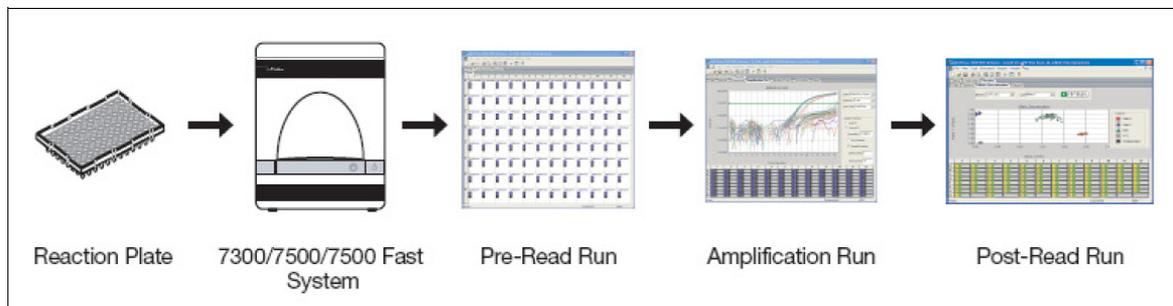
Die notwendige Menge an Reagenz wird berechnet, indem man die Mengen der Bestandteile mit der geplanten Anzahl von Wells (96) auf der Mikrotiterplatte multipliziert (Iris-EDTA-Puffer (TE) 63,75 μl + 63,75 μl Primer + 1275 μl Master Mix).

13,75 μl Reagenz und 11,25 μl Probenmenge werden jeweils in ein Well pipettiert (Gesamtmenge 25 μl).

### 4.3.3 Polymerase Kettenreaktion PCR

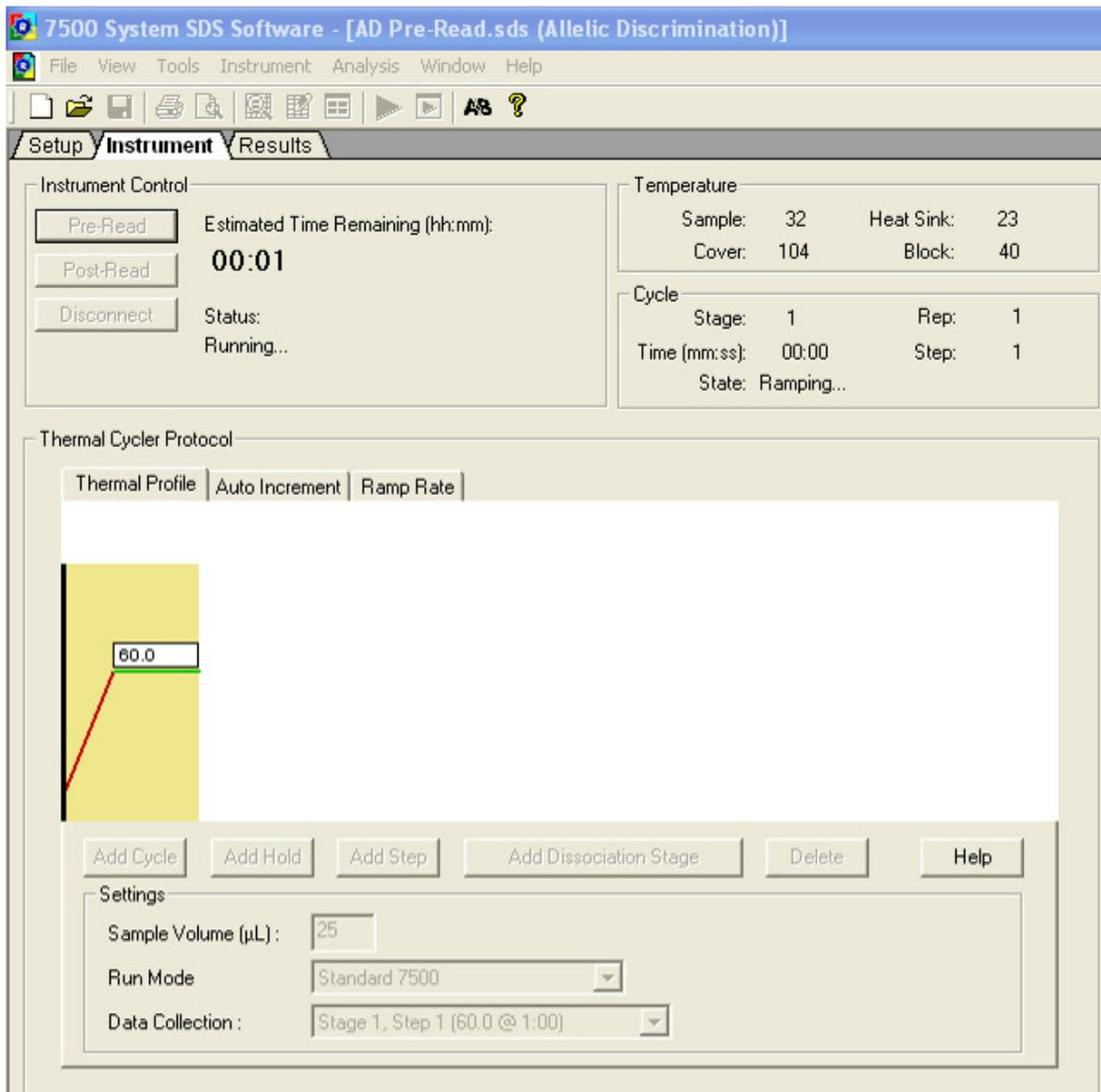
Für die Bestimmung der Allel-Ausprägung wird das Real-Time PCR System von Applied Biosystems 7500 verwendet. Die vorhandenen Proben werden in eine 96-Well Mikrotiterplatte pipettiert, wobei jedes Well 13,75 µl von den in Kapitel 4.3.2 beschriebenen Reagenzien und 11,25 µl von der Probe beinhaltet (Gesamtinhalt 25 µl). Für die Negativ-Kontrolle (NTC) wird steriles Wasser verwendet.

Jede Probe wird aus Kontrollgründen zweifach bestimmt. Nach der Pipettierung wird die PCR-Platte mit einer selbstklebenden Klarsichtfolie verschlossen und zentrifugiert. Anschließend wird die Platte in das PCR-System hineingeschoben.



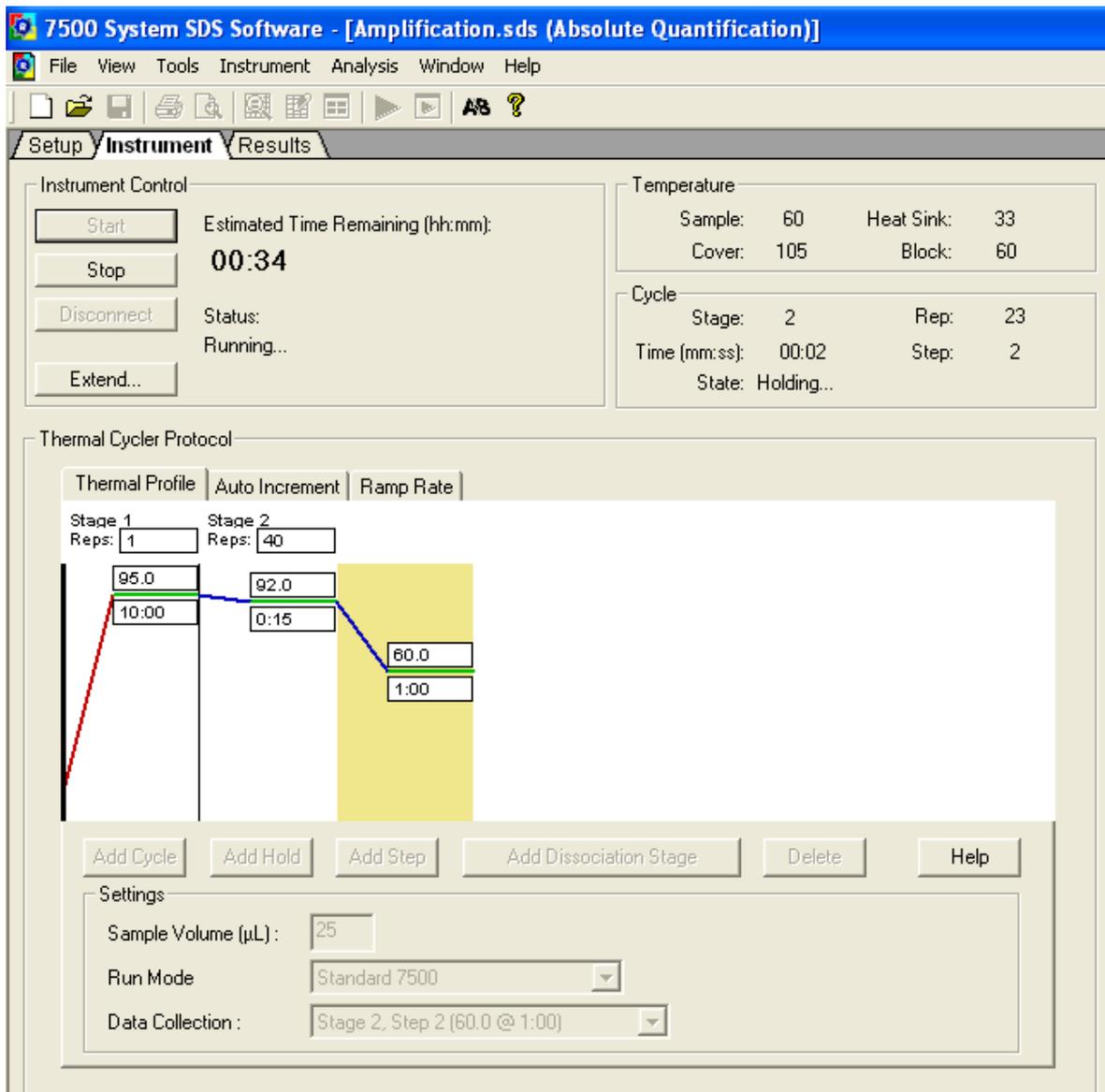
**Abbildung 14: Programmablauf der Allelbestimmung (Applied Biosystems, 2005, S. 4)**

Weitere Schritte (ab Pre-Read Run) erfolgen am PC mit der Applied Biosystems-Software.



**Abbildung 15: Screenshot des PCR Pre-Read Run**

Die Untersuchung startet mit der Phase „Pre-Read Run“ und endet mit der Phase „Post-Read Run“. In beiden Phasen wird die Fluoreszenz der beiden Farbdetektoren (VIC<sup>®</sup> und FAM<sup>™</sup>) gemessen. Die Veränderung der Fluoreszenz zwischen Pre- und Post-Read Run erlaubt die Festlegung des Genotyps (Brandstätter, 2009, S. 43).



**Abbildung 16: Screenshot der Vervielfältigungsphase (“amplification”)**

Die Vervielfältigungsphase beginnt mit einer 10-minütigen Erhitzungsphase auf 95°C. Stufe 2 besteht aus 2 Schritten: 15 Sekunden erhitzen auf 92°C und eine Minute abkühlen auf 60°C – diese Stufe wird 40 Mal wiederholt. Durch diese abwechselnden Erhitzungs- und Abkühlungsprozesse kann das Produkt vervielfältigt werden. Anschließend können die beiden fluoreszierenden Signale (VIC® und FAM™) im post-Read gelesen werden.

### 4.3.4 Interpretation der Ergebnisse

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt manuell am PC, wobei nur Signale, die zumindest zweimal so hoch wie das NTC sind, interpretiert werden können. Wenn bei einer Probe nur das fluoreszierende Signal des VIC®-Farbdetektors ansteigt (x-Wert), spricht man von einem homozygoten Allel 1 (im Beispiel von Abbildung 19 Leptin Allel A (A19)). Wenn jedoch bei einer Probe nur das fluoreszierende Signal des FAM™-Farbdetektors ansteigt (y-Wert), spricht man von einem homozygoten Allel 2 (im Beispiel von Abbildung 17 Leptin Allel G (19G)). Von einer heterozygoten Ausprägung kann gesprochen werden, wenn beide Signale ansteigen (x-Wert und y-Wert).

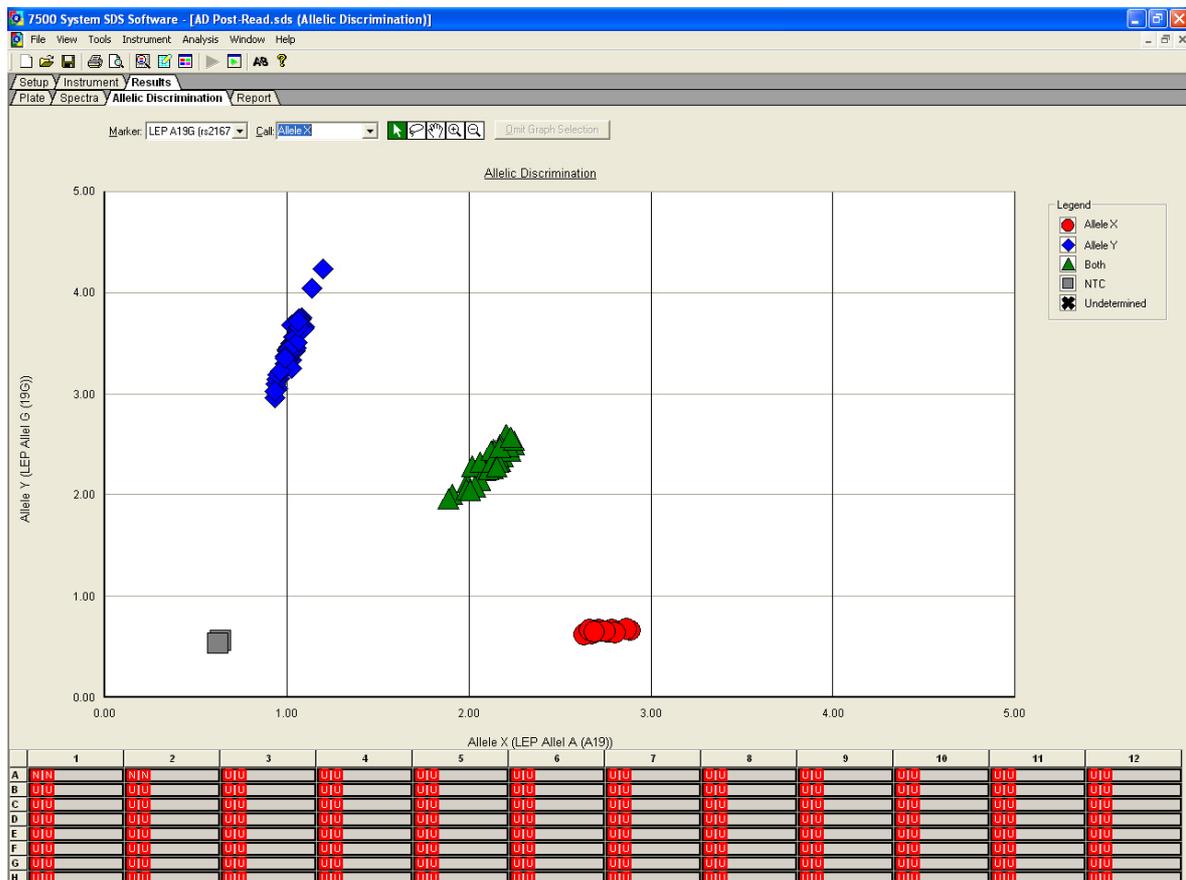


Abbildung 17: Screenshot der interpretierten Ergebnisse des PCR Post-Read Run

Legende von Abbildung 17:

Rot markierte Signale: Homozygot Allel 1

Blau markierte Signale: Homozygot Allel 2

Grün markierte Signale: Heterozygot Allel 1 + 2

Grau markierte Signale: NTC (Negativkontrolle)

## 5. Auswertung

Die statistischen Auswertungen werden mithilfe des Programms SPSS Statistics, Version 17.0, berechnet. Das Signifikanzniveau<sup>7</sup> wird bei 0,05 festgelegt. Das heißt, bei p-Werten unter 0,05 spricht man von einem signifikanten Ergebnis, und die Nullhypothese (H<sub>0</sub>) muss verworfen werden. Man spricht auch von einem Fehler 1. Art oder  $\alpha$ -Fehler welcher in dieser Arbeit 5 % beträgt (Bös, Hänsel & Schott, 2000, S. 114).

Da die Normalverteilung bei BMI, PAL und Alter nicht gegeben ist, werden nichtparametrische Tests durchgeführt. Das hat zur Folge, dass weder Mittelwerte, noch Standardabweichungen und Balkendiagramme, sondern stattdessen Mediane, Minimum- und Maximumwerte sowie Box-Plots angegeben werden. „Der Median ist derjenige Wert in einer Verteilung, oberhalb und unterhalb dessen gleich viele Werte liegen.“ (Haag, 1999, S. 174). Mit einem Box-Plot „kann man den Median, die Spannweite und den Quartilsabstand so darstellen, dass die Lage- und Streuungsverhältnisse einer Messwertreihe auf einen Blick erkannt werden können“ (Untersteiner, 2007, S. 39).

PAL- und BMI-Werte sind Nominalwerte. Zwecks Prüfung des Zusammenhangs mit der jeweiligen genetischen Variante der Polymorphismen werden die Werte in drei bzw. vier Gruppen eingeteilt. Die neugebildeten Gruppen sind Ordinalwerte.

Die PAL-Gruppen werden wie folgt eingeteilt:

PAL low:	< 1,50
PAL middle:	1,50-1,90
PAL high:	≥ 1,91

Die BMI-Gruppen werden nach der BMI-Klassifikation der WHO eingeteilt:

Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25,0-29,9
Adipositas	≥ 30,0

---

<sup>7</sup> Das Signifikanzniveau bzw. der  $\alpha$ -Fehler bzw. p-Wert legt fest, ab wann ein Ergebnis unwahrscheinlich ist.

Es werden die genetischen Varianten von 86 Frauen und 75 Männer (insgesamt 161 ProbandInnen) untersucht.

<b>Polymorphismus</b>	<b>Homozygot Allel AA</b>	<b>Heterozygot Allel AG</b>	<b>Homozygot Allel GG</b>
LEP – A19G (rs2167270)	0,118 (19)	0,485 (78)	0,398 (64)
LEPR – Q223R (rs1137101)	0,242 (39)	0,534 (86)	0,224 (36)
MC4R 5720278G>A (rs17700633)	0,106 (17)	0,441 (71)	0,453 (73)

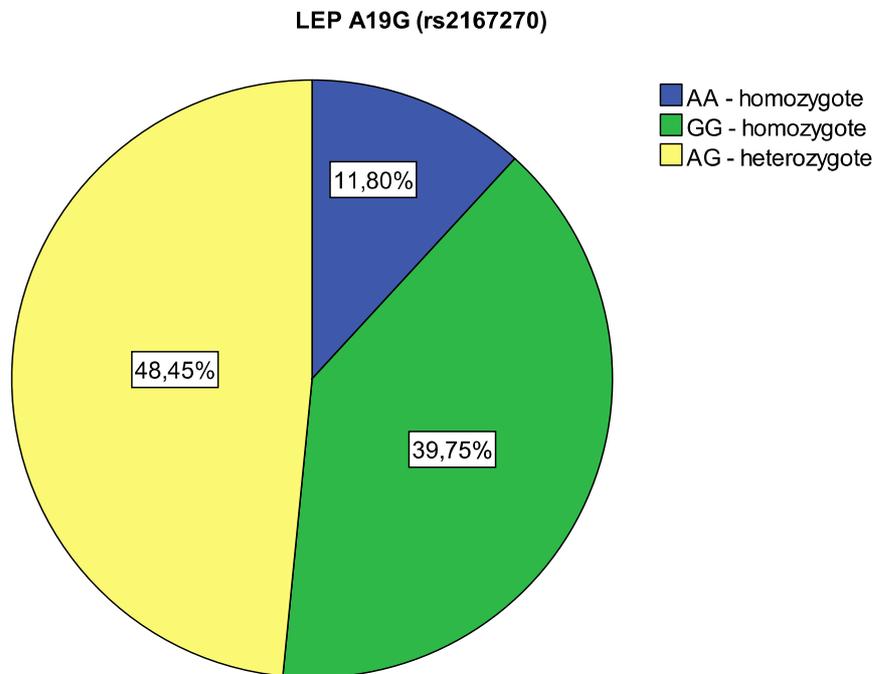
**Tabelle 11: Genotyp-Verteilung der ProbandInnen (Anzahl)**

Tabelle 11 zeigt die Genotyp-Verteilung der ProbandInnen. Die statistische Auswertung ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen und der körperlichen Aktivität. Es besteht auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen und dem Body-Mass-Index.

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests werden eventuelle Geschlechterdifferenzen untersucht. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index bzw. der körperlichen Aktivität bzw. einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen.

## 5.1 Leptin A19G (rs2167270)

In der Abbildung 18 wird die Verteilung der Genotypen des Polymorphismus Leptin A19G (rs2167270) aller untersuchten ProbandInnen dargestellt.



**Abbildung 18: Prozentuale Genotyp-Verteilung vom Leptin A19G (rs2167270)**

Minor Allele frequency (HapMap-CEU): Allel A: 0,297

HapMap-CEU Genotyp-Verteilung: 0.085 (AA), 0.424 (AG), 0.492 (GG)

Die Genotyp-Verteilung in der vorliegenden Studie entspricht in etwa der europäischen HapMap Genotyp-Verteilung.

In der Tabelle 12 sind die Verteilungen der einzelnen BMI-Untergruppen angeführt.

		LEP A19G (rs2167270)			Gesamt
		AA – homozygote	GG – homozygote	AG – heterozygote	
Untergewicht	Anzahl	1	1	1	3
	% innerhalb von BMIneu	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
Normalgewicht	Anzahl	13	44	53	110
	% innerhalb von BMIneu	11,8%	40,0%	48,2%	100,0%
Übergewicht	Anzahl	3	16	19	38
	% innerhalb von BMIneu	7,9%	42,1%	50,0%	100,0%
Adipositas	Anzahl	2	3	5	10
	% innerhalb von BMIneu	20,0%	30,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	19	64	78	161
	% innerhalb von BMIneu	11,8%	39,8%	48,4%	100,0%

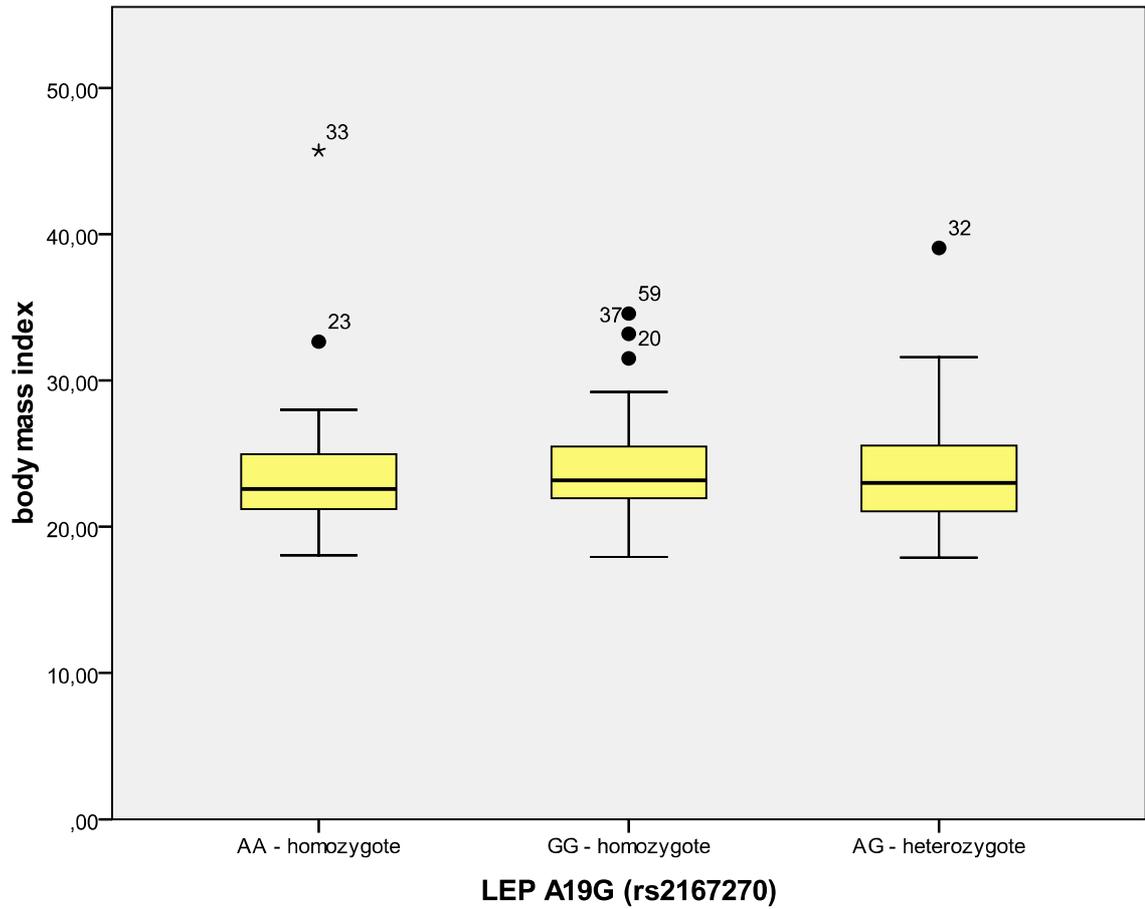
**Tabelle 12: Genotyp-Verteilung des Leptin A19G in den vier BMI-Gruppen**

Die H0 lautet: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der genetischen Variante im Leptin (A19G, rs2167270).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen Signifikanzwert von 0,842. Da der Wert über 0,05 ist, darf die H0 nicht verworfen werden.

Das vorliegende Ergebnis entspricht dem Ergebnis von Middeke (2002). In der Dissertation von Middeke (2002) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem bestimmten Genotyp des Leptin A19G (rs2167270) und einem Gewichtsextrema festgestellt werden.

Die Abbildung 19 zeigt eine grafische Darstellung (Box-Plot) des Body-Mass-Indexes der ProbandInnen in der jeweiligen Genotypgruppe.



**Abbildung 19: Body-Mass-Index-Werte in der Leptin A19G-Genotypgruppe**

In der Abbildung 19 ist sichtbar, dass der Median des BMI bei allen drei Genotypen in etwa bei 23 liegt.

In der Tabelle 13 sind die Verteilungen der einzelnen PAL-Untergruppen angeführt.

		LEP A19G (rs2167270)			Gesamt
		AA – homozygote	GG – homozygote	AG – heterozygote	
PAL low	Anzahl	6	20	18	44
	% innerhalb von PALneu	13,6%	45,5%	40,9%	100,0%
PAL med	Anzahl	7	30	40	77
	% innerhalb von PALneu	9,1%	39,0%	51,9%	100,0%
PAL high	Anzahl	6	14	20	40
	% innerhalb von PALneu	15,0%	35,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	19	64	78	161
	% innerhalb von PALneu	11,8%	39,8%	48,4%	100,0%

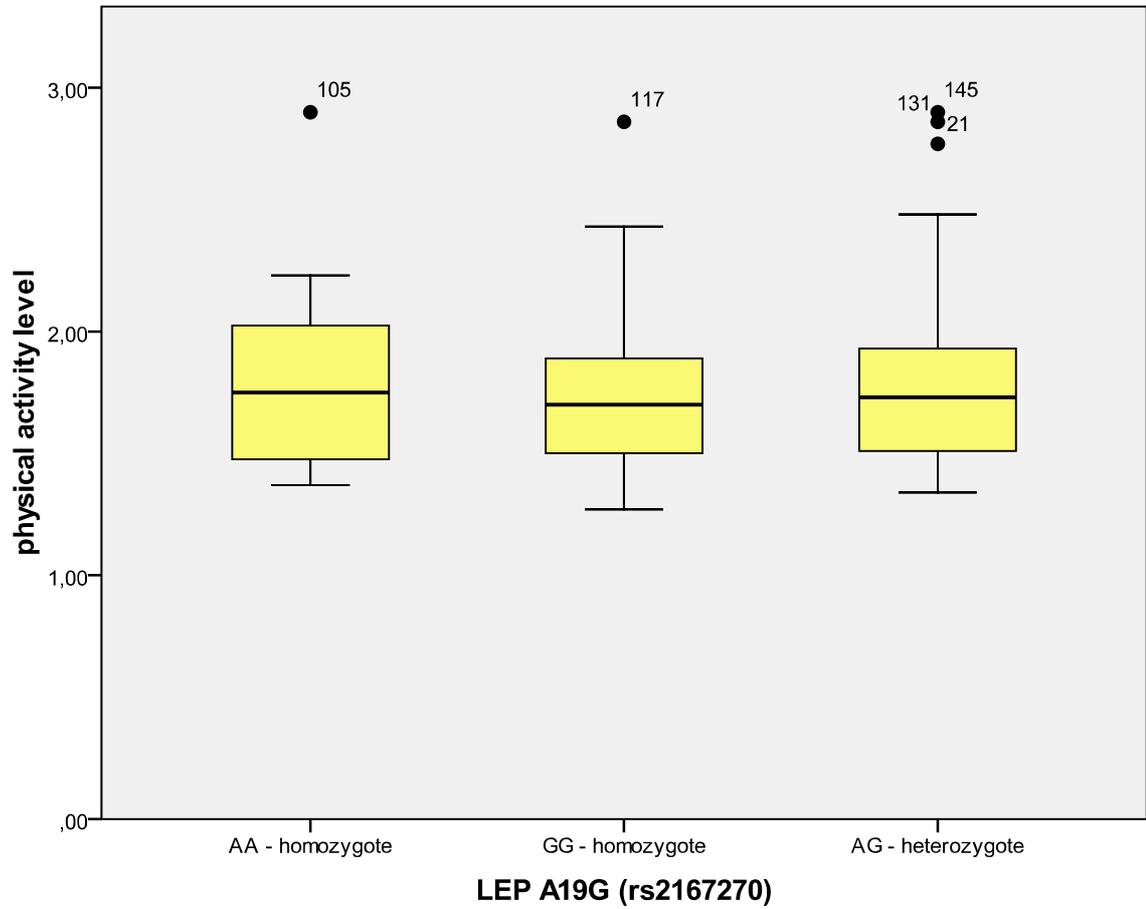
**Tabelle 13: Genotyp-Verteilung des Leptin A19G in den drei PAL-Gruppen**

Die H0 lautet: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität (PAL) und der genetischen Variante im Leptin (A19G, rs2167270).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen Signifikanzwert von 0,684. Da der Wert nicht signifikant ist, darf die H0 nicht verworfen werden.

Vergleiche mit anderen Studien sind leider nicht möglich, da in der Vergangenheit keine Studien in diese Richtung durchgeführt wurden.

Die Abbildung 20 zeigt eine grafische Darstellung (Box-Plot) des PA-Levels der ProbandInnen in der jeweiligen Genotypgruppe.

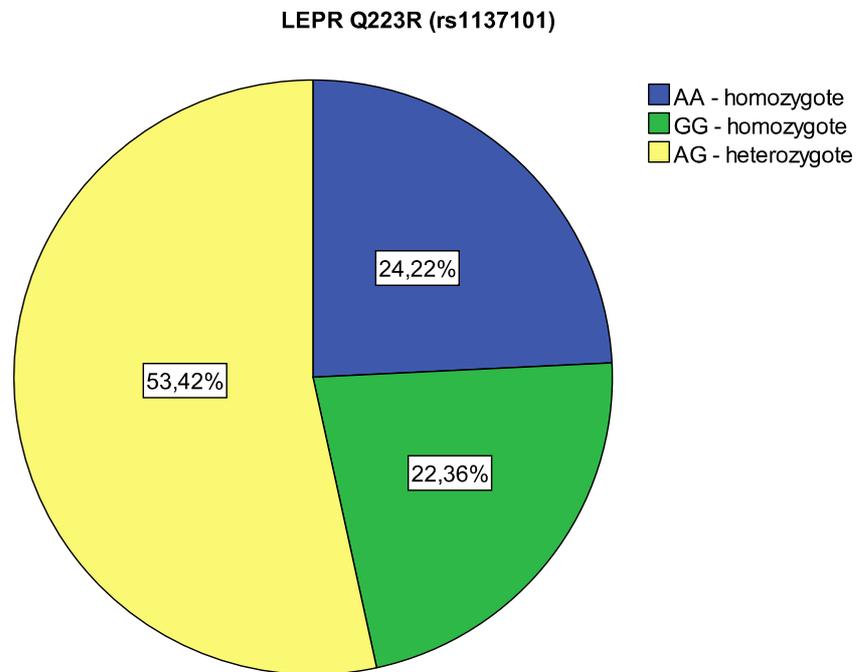


**Abbildung 20: PAL-Werte in der Leptin A19G-Genotypgruppe**

In der Abbildung 20 ist sichtbar, dass der Median der PAL-Werte bei allen drei Genotypen in etwa bei 1,7 liegt.

## 5.2 LEPR Q223R (rs1137101)

In der Abbildung 21 wird die Verteilung der Genotypen des Polymorphismus LEPR Q223R (rs1137101) aller untersuchten ProbandInnen dargestellt.



**Abbildung 21: Prozentuale Genotyp-Verteilung vom LEPR Q223R (rs1137101)**

Minor Allele frequency (HapMap): Allel G: 0,45

HapMap-CEU Genotyp-Verteilung: 0.186 (AA), 0.525 (AG), 0.288 (GG)

Die Genotyp-Verteilung in der vorliegenden Studie entspricht in etwa der europäischen HapMap Genotyp-Verteilung.

In der Tabelle 14 sind die Verteilungen der einzelnen BMI-Untergruppen angeführt.

		LEPR Q223R (rs1137101)			Gesamt
		AA – homozygote	GG – homozygote	AG – heterozygote	
Untergewicht	Anzahl	0	1	2	3
	% innerhalb von BMIneu	,0%	33,3%	66,7%	100,0%
Normalgewicht	Anzahl	27	25	58	110
	% innerhalb von BMIneu	24,5%	22,7%	52,7%	100,0%
Übergewicht	Anzahl	9	8	21	38
	% innerhalb von BMIneu	23,7%	21,1%	55,3%	100,0%
Adipositas	Anzahl	3	2	5	10
	% innerhalb von BMIneu	30,0%	20,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	39	36	86	161
	% innerhalb von BMIneu	24,2%	22,4%	53,4%	100,0%

**Tabelle 14: Genotyp-Verteilung des LEPR Q223R in den vier BMI-Gruppen**

Die H0 lautet: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der genetischen Variante im LEPR Q223R (rs1137101).

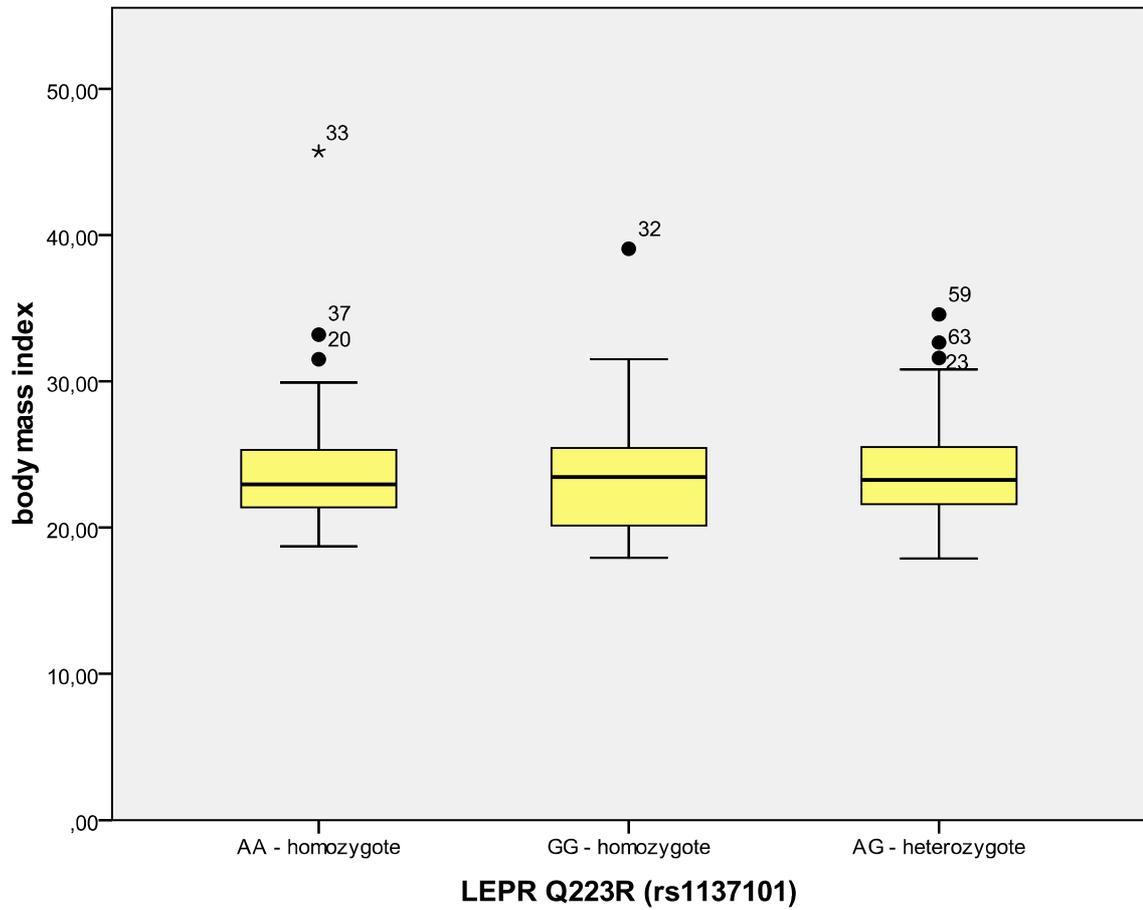
Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen Signifikanzwert von 0,974. Da der Wert nicht signifikant ist, darf die H0 nicht verworfen werden.

Das vorliegende Ergebnis entspricht dem Ergebnis von Lee (2009). Das Allel-Vorkommen vom Leptin Rezeptor Gln 223 Arg (auch Q223R genannt) Polymorphismus ist nicht mit dem Body-Mass-Index assoziiert (Lee, 2009).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Furusawa et al. (2009) und Ben Ali et al. (2009) ergibt sich im vorliegenden Studienkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Genotyp. Die beiden Studien von Furusawa et al. (2009) und Ben Ali et al. (2009) kamen zu dem Ergebnis, dass Personen mit homozygotem 223Q-Allel ein signifikant höheres Körpergewicht und einen signifikanten höheren BMI hatten. Eine andere Studie hatte diesen Zusammenhang bei Frauen festgestellt (Gregoor, 2009).

Die Studie von Portolés et al. (2006) kam ebenfalls zu anderen Ergebnissen. Sie beobachtete, dass das homozygote 223R-Allel bei normalgewichtigen Personen signifikant vorherrschend war.

Die Abbildung 22 zeigt eine grafische Darstellung (Box-Plot) des Body-Mass-Indexes der ProbandInnen in der jeweiligen Genotypgruppe.



**Abbildung 22: Body-Mass-Index-Werte in der LEPR Q223R-Genotypgruppe**

In der Abbildung 22 ist sichtbar, dass der Median des BMI bei allen drei Genotypen in etwa bei 23 liegt.

In der Tabelle 15 sind die Verteilungen der einzelnen PAL-Untergruppen angeführt.

		LEPR Q223R (rs1137101)			Gesamt
		AA – homozygote	GG – homozygote	AG – heterozygote	
PAL low	Anzahl	11	10	23	44
	% innerhalb von PALneu	25,0%	22,7%	52,3%	100,0%
PAL med	Anzahl	19	15	43	77
	% innerhalb von PALneu	24,7%	19,5%	55,8%	100,0%
PAL high	Anzahl	9	11	20	40
	% innerhalb von PALneu	22,5%	27,5%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	39	36	86	161
	% innerhalb von PALneu	24,2%	22,4%	53,4%	100,0%

**Tabelle 15: Genotyp-Verteilung des LEPR Q223R in den drei PAL-Gruppen**

Die H0 lautet: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität (PAL) und der genetischen Variante im LEPR Q223R (rs1137101).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen Signifikanzwert von 0,908. Da der Wert nicht signifikant ist, darf die H0 nicht verworfen werden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Stefan et al. (2002) ergibt sich im vorliegenden Studienkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem Genotyp. In der Studie von Stefan et al. (2002) untersuchte man die körperliche Aktivität von 268 ProbandInnen. Die Personen mit homozygoten R223-Allele hatte eine signifikant niedrigere körperliche Aktivität als die Personen mit homozygoten Q223-Allele.

Die Abbildung 23 zeigt eine grafische Darstellung (Box-Plot) des PA-Levels der ProbandInnen in der jeweiligen Genotypgruppe.

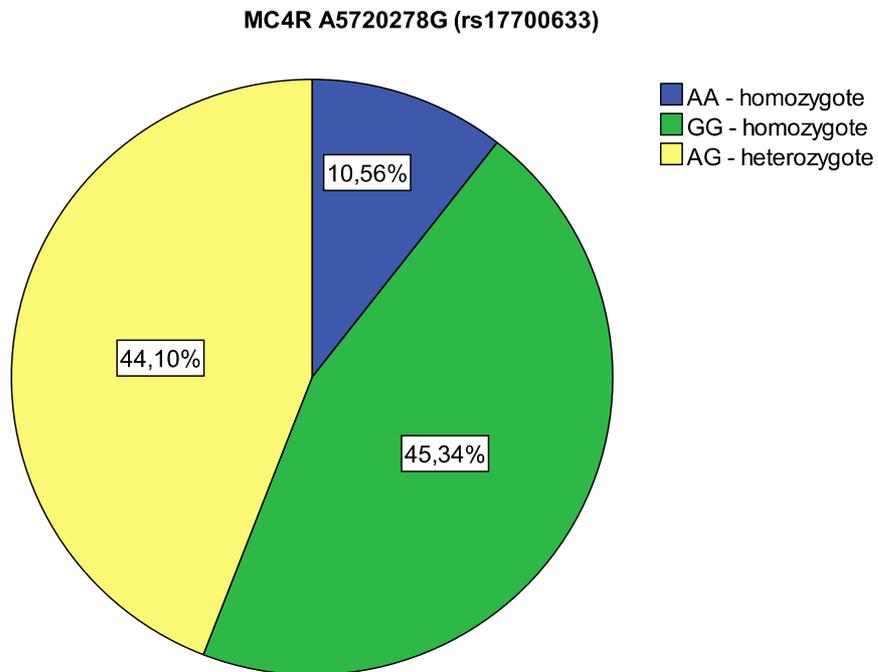


**Abbildung 23: PAL-Werte in der LEPR Q223R-Genotypgruppe**

In der Abbildung 23 ist sichtbar, dass der Median der PAL-Werte bei allen drei Genotypen in etwa bei 1,7 liegt.

### 5.3 MC4R A5720278G (rs17700633)

In der Abbildung 24 wird die Verteilung der Genotypen des Polymorphismus MC4R A5720278G (rs17700633) aller untersuchten ProbandInnen dargestellt.



**Abbildung 24: Prozentuale Genotyp-Verteilung vom MC4R A5720278G (rs17700633)**

Minor Allele frequency (HapMap-CEU): Allel A: 0,34

HapMap-CEU Genotyp-Verteilung: 0.136 (AA), 0.424 (AG), 0.441 (GG)

Die Genotyp-Verteilung in der vorliegenden Studie entspricht in etwa der europäischen HapMap Genotyp-Verteilung.

In der Tabelle 16 sind die Verteilungen der einzelnen BMI-Untergruppen angeführt.

		MC4R A5720278G (rs17700633)			Gesamt
		AA – homozygote	GG – homozygote	AG – heterozygote	
Untergewicht	Anzahl	0	1	2	3
	% innerhalb von BMIneu	,0%	33,3%	66,7%	100,0%
Normalgewicht	Anzahl	9	58	43	110
	% innerhalb von BMIneu	8,2%	52,7%	39,1%	100,0%
Übergewicht	Anzahl	6	12	20	38
	% innerhalb von BMIneu	15,8%	31,6%	52,6%	100,0%
Adipositas	Anzahl	2	2	6	10
	% innerhalb von BMIneu	20,0%	20,0%	60,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	17	73	71	161
	% innerhalb von BMIneu	10,6%	45,3%	44,1%	100,0%

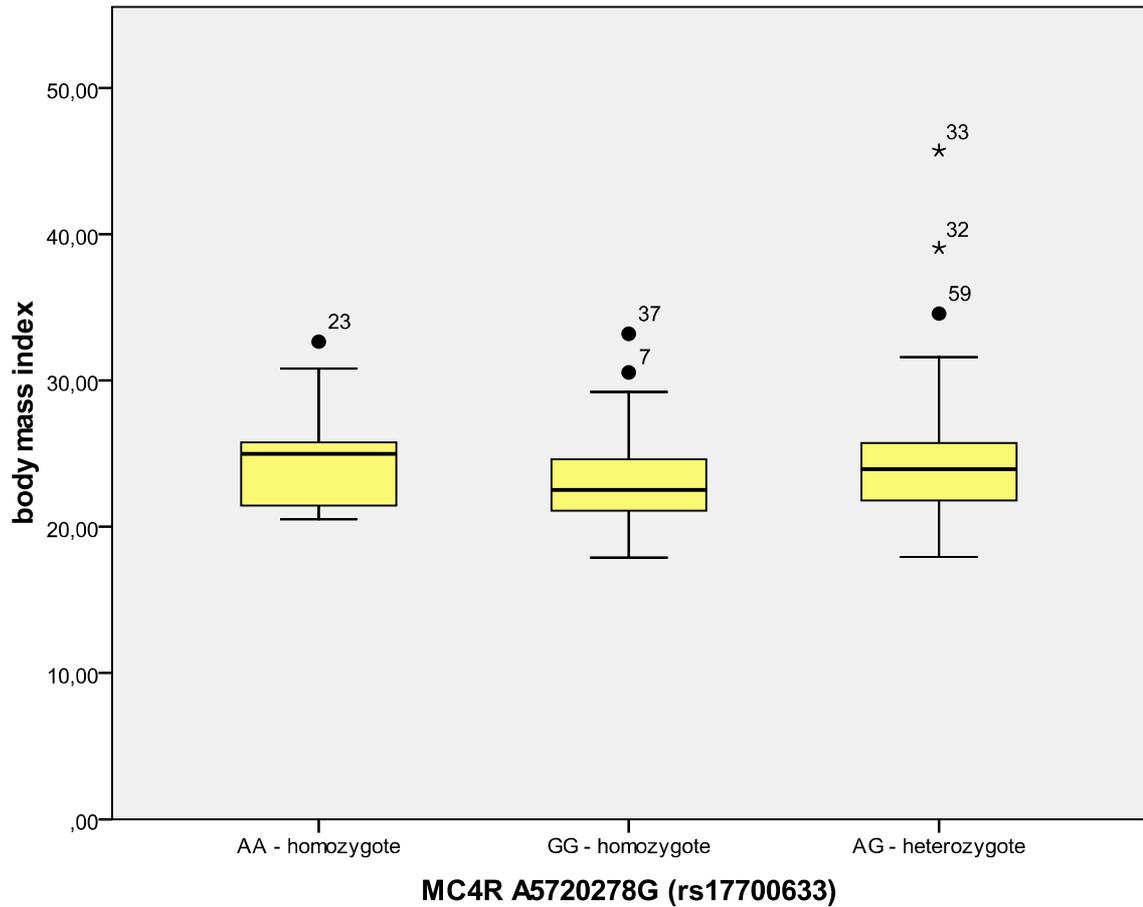
**Tabelle 16: Genotyp-Verteilung des MC4R A5720278G in den vier BMI-Gruppen**

Die H0 lautet: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der genetischen Variante im MC4R A5720278G (rs17700633).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen Signifikanzwert von 0,156. Da der Wert nicht signifikant ist, darf die H0 nicht verworfen werden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Zobel et. al (2009) und Kring et. al (2010) ergibt sich im vorliegenden Studienkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index und dem Genotyp. In der Studie von Zobel et. al (2009) kam man zu dem Ergebnis, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. auch dem Body-Mass-Index und dem Genotyp gibt. Personen mit einer homozygoten A-Allel-Ausprägung hatten bei der Studie das größte Körpergewicht bzw. den höchsten BMI. Personen mit einer homozygoten G-Allel-Ausprägung hatten das geringste Körpergewicht bzw. den kleinsten BMI. In der Studie von Kring et. al (2010) wurde ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und dem Body-Mass-Index beobachtet. Personen mit dem Minor-Allel (Allel A) hatten einen signifikant höheren BMI.

Die Abbildung 25 zeigt eine grafische Darstellung (Box-Plot) des Body-Mass-Indexes der ProbandInnen in der jeweiligen Genotypgruppe.



**Abbildung 25: Body-Mass-Index-Werte in der MC4R A5720278G-Genotypgruppe**

In der Abbildung 25 ist sichtbar, dass der Median des BMI bei den ProbandInnen mit den homozygoten GG-Genotyp in etwa bei 23, bei den ProbandInnen mit den heterozygoten AG-Genotyp in etwa bei 24 und bei den ProbandInnen mit den homozygoten AA-Genotyp in etwa bei 25 liegt.

In der Tabelle 17 sind die Verteilungen der einzelnen PAL-Untergruppen angeführt.

		MC4R A5720278G (rs17700633)			Gesamt
		AA – homozygote	GG – homozygote	AG – heterozygote	
PAL low	Anzahl	1	22	21	44
	% innerhalb von PALneu	2,3%	50,0%	47,7%	100,0%
PAL med	Anzahl	9	32	36	77
	% innerhalb von PALneu	11,7%	41,6%	46,8%	100,0%
PAL high	Anzahl	7	19	14	40
	% innerhalb von PALneu	17,5%	47,5%	35,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	17	73	71	161
	% innerhalb von PALneu	10,6%	45,3%	44,1%	100,0%

**Tabelle 17: Genotyp-Verteilung des MC4R A5720278G in den drei PAL-Gruppen**

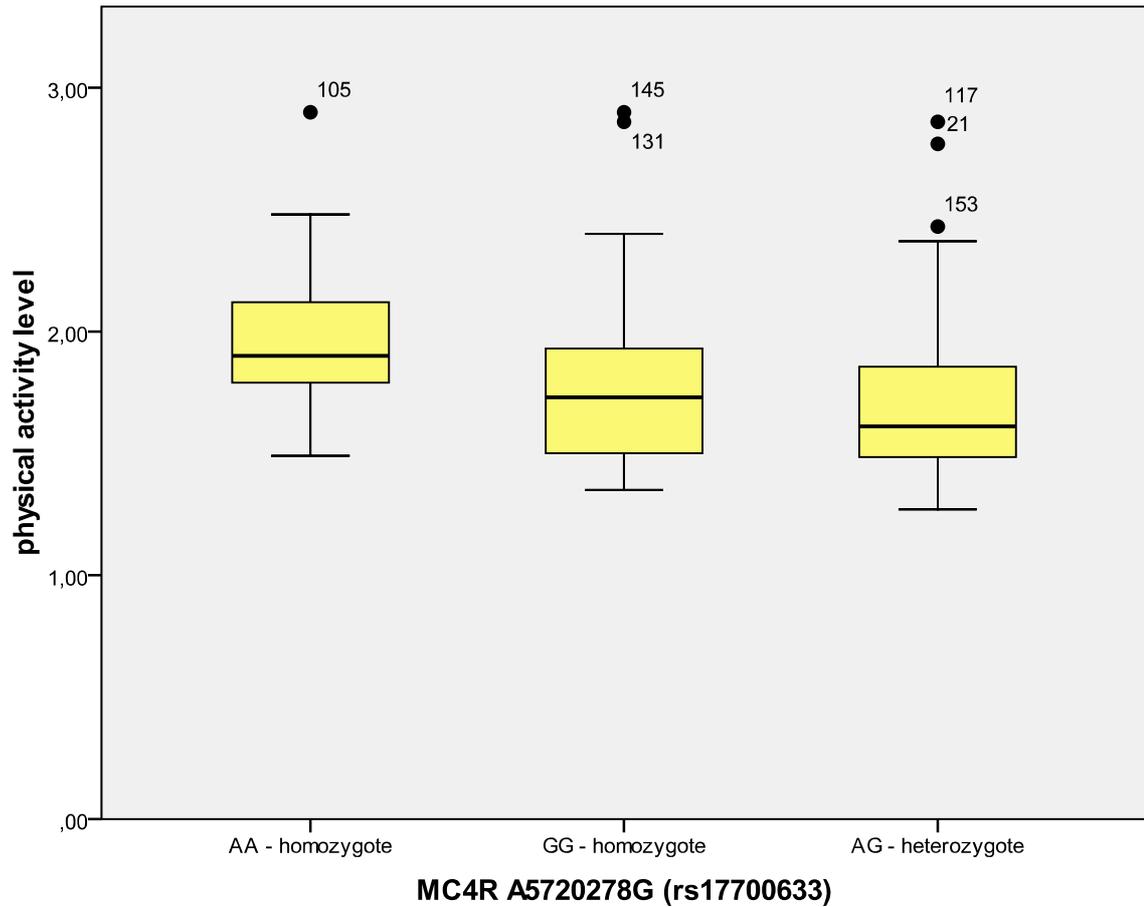
Die H0 lautet: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität (PAL) und der genetischen Variante im MC4R A5720278G (rs17700633).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen Signifikanzwert von 0,179. Da der Wert nicht signifikant ist, darf die H0 nicht verworfen werden.

Vergleiche mit anderen Studien sind leider nicht möglich, da bis dato keine Studien in diese Richtung mit dem Polymorphismus MC4R A5720278G (rs17700633) durchgeführt wurden.

Es gibt jedoch eine Studie mit einem Melanocortin-4-Rezeptor mit einer anderen Sequenzvariation, die den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einem Genotyp untersuchte. Die Studie zeigte, dass der MC4R-C-2745T Polymorphismus mit der körperlichen Aktivität korreliert. Ergebnis dieser Studie war, dass Personen mit homozygoten T-Allelen signifikant niedriger moderat-anstrengende körperliche Aktivität ausübten und ein höheres Inaktivitäts-Level hatten. Weiters war beobachtbar, dass diese Gruppe pro Woche eine Stunde weniger körperliche Aktivität ausübten als die Personen mit heterozygoten C-T Allelen und homozygoten C-Allelen (Loos et. al 2005, S. 423, 424).

Abbildung 26 zeigt eine grafische Darstellung (Box-Plot) des PA-Levels der ProbandInnen in der jeweiligen Genotypgruppe.



**Abbildung 26: PAL-Werte in der MC4R A5720278G-Genotypgruppe**

In der Abbildung 26 ist sichtbar, dass der Median der PAL-Werte bei den ProbandInnen mit dem homozygoten GG-Genotyp in etwa bei 1,7 liegt, bei den ProbandInnen mit dem heterozygoten AG-Genotyp bei etwa 1,6 – und damit am niedrigsten – liegt und bei den ProbandInnen mit dem homozygoten AA-Genotyp am höchsten in etwa bei 1,9 liegt.

## 6. Zusammenfassung und Schlussbemerkung

Obwohl sich die Menschen untereinander in ihrem Genom lediglich um 0,1 % unterscheiden, haben die genetischen Faktoren einen großen Einfluss auf ihr Verhalten. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit bestimmte Sequenzvarianten die körperliche Aktivität und das Körpergewicht beeinflussen. Die körperliche Aktivität hängt zu fast 30% von genetischen Faktoren ab.

Verschiedene genetische Polymorphismen beeinflussen, neben dem Bewegungs- und Ernährungsverhalten sowie weiteren Umweltfaktoren, das Körpergewicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die genetischen Varianten im Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor, die in der Fachliteratur vor allem mit der Gewichtsregulation in Zusammenhang stehen, untersucht. Erklärtes Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob diese genetischen Varianten in Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität stehen. Die niedrige Befolgungsrate von Interventionen zur körperlichen Aktivität deutet insbesondere darauf hin, dass die genetische Veranlagung des menschlichen Körpers mit ausschlaggebend ist.

Da Übergewicht und Adipositas mittlerweile Zivilisationskrankheiten geworden sind und auch in Zusammenhang mit den oben erwähnten Polymorphismen stehen können, wurde in dieser Arbeit ebenfalls auf diese Problematik eingegangen. Das Thema „Körpergewichtsabnahme“ ist in der heutigen Zeit weltweit ein sehr populäres Gesprächsthema und oftmals Inhalt diverser Lifestyle-Zeitschriften. Weiters verdient die Schlankheitsindustrie Millionen an all den Menschen, die verzweifelt versuchen, ihr Körpergewicht zu reduzieren. Das Angebot an verschiedensten Diäten ist unermesslich groß geworden, wobei in Verbindung damit leider auch viele Falschinformationen an die Zielgruppe weitergegeben wurden. Viele adipöse und übergewichtige Menschen geben der Genetik die Schuld für ihre Fettleibigkeit. Eine Betrachtung zahlreicher Studien ergab jedoch folgende Schlussfolgerung: Die genetischen Aspekte sind nicht ausschließlich für die Entstehung von Übergewicht verantwortlich. Man spricht hier vielmehr von einer genetischen Prädisposition. Übergewicht und Adipositas lassen sich in den häufigsten Fällen auf das Nichtberücksichtigen des Energiegleichgewichts erklären. Das Energiegleichgewicht des menschlichen Körpers beruht auf einem physikalischen Prinzip – dem sog. Energieerhaltungssatz, der besagt, dass die Gesamtenergie in einem abgeschlossenen System konstant bleibt. Damit eine ausgeglichene Energiebilanz erreicht wird, darf der Input (Energiezufuhr durch Nahrung) nicht größer als der Output (Energieumsatz) sein. Die Steigerung der Nahrungsaufnahme bei gleichbleibender körperlicher Aktivität führt zu einer Gewichtszunahme, wohingegen eine Zunahme der körperlichen Aktivität bei gleichbleibender Nahrungs-

aufnahme zu einer Gewichtsreduktion führt. Bei einer negativen Energiebilanz holt sich der Organismus die noch benötigte bzw. fehlende Energie aus den Fettdepots. Bei einer positiven Energiebilanz wandelt der Organismus die überschüssige Energie um und legt sie in Form von Fetten im Fettgewebe – umgangssprachlich auch „Fettpolster“ genannt – ab. Das heißt, jeder Versuch einer Gewichtsabnahme erfolgt über dieses physikalische Gesetz!

An dieser Studie nahmen insgesamt 161 anonymisierte, untrainierte Personen bzw. GesundheitssportlerInnen teil, davon 86 Frauen und 75 Männer. Durchgeführt wurde die Abnahmen von Speichelproben mittels einer Mundspüllösung und Extraktion der enthaltenen DNA. Die einzelnen Polymorphismen wurden mittels TaqMan Primer und Probensets, welches kommerziell erhältlich ist (Applied Biosystems), genotypisiert. Die körperliche Aktivität wurde mittels eines evaluierten Fragebogens erhoben.

Folgende Polymorphismen wurden untersucht:

- Leptin – A19G (dbSNP Datenbank: rs2167270)
- Leptin Rezeptor – Gln 223 Arg (dbSNP Datenbank: rs1137101)
- Melanocortin-4-Rezeptor – 5720278G>A (dbSNP Datenbank: rs17700633)

Alle drei Gene haben einen wichtigen Einfluss auf die Energiehomöostase, sprich auf die Aufnahme und den Verbrauch von Energie. Zu allen drei Polymorphismen gibt es mehrere Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen den genetischen Varianten und dem Körpergewicht beobachtet wurde, wobei teilweise eine signifikante Assoziation zu verzeichnen war. In einigen wenigen Studien wurde auch untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen genetischen Varianten und der körperlichen Aktivität gibt. Da die wissenschaftliche Forschung zu dieser Fragestellung noch nicht genügend weit fortgeschritten ist, war es daher umso schwieriger in diesen Bereich zu forschen.

Die folgenden, in der Einleitung aufgeworfenen, wissenschaftlichen Fragestellungen können wie folgt beantwortet werden:

1. Inwiefern korreliert das Körpergewicht von Kontrollpersonen mit den Häufigkeiten der einzelnen Polymorphismen in den Genen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor?

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen und dem Body-Mass-Index.

2. Inwiefern beeinflussen die Polymorphismen Leptin, Leptin Rezeptor und Melanocortin-4-Rezeptor das Ausmaß der körperlichen Aktivität der ProbandInnen?

Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer genetischen Variante der drei untersuchten Polymorphismen und der körperlichen Aktivität.

Eine weitere Untersuchung ergab, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index bzw. der körperlichen Aktivität bzw. einer genetischen Variante der drei untersuchten Gene besteht.

Die Tatsache, dass kein Effekt gefunden wurde, kann 2 Gründe haben: zum einem war die Power der Studie zu schwach oder die Messung der körperlichen Aktivität war zu ungenau.

Obwohl kein signifikanter Zusammenhang festgestellt wurde, ist es sicherlich sinnvoll, in Zukunft weiter an dieser Thematik zu forschen, vor allem deshalb, weil die körperliche Aktivität zu fast 30% von genetischen Faktoren abhängt. Der Mensch besitzt schätzungsweise 30.000 bis 40.000 Gene, die jedoch noch lange nicht alle erforscht und untersucht wurden.

## 7. Literaturverzeichnis

- Alber, U. (1999). *Energieverbrauch und Adipositas. Belastungsempfinden und Energieverbrauch in der Ebene und in der Steigung*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut für Sportwissenschaften.
- Applied Biosystems (2005). *Allelic Discrimination Getting Started Guide. Applied Biosystems 7300/7500/7500 Fast Real-Time PCR Systems*. Foster City.
- Bachl, N., Schwarz, W. & Zeibig, J. (2006). *Fit in Alter. Mit richtiger Bewegung jung bleiben*. Wien: Springer Verlag.
- Ben Ali, S., Kallel, A., Sediri, Y., Ftouhi, B., Feki, M., Slimene, H., Jemaa, R. & Kaabachi, N. (2009). LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and Body-Mass-Index in Tunisian obese patients. *Arch Med Res.*, 40 (3). 186-190.
- Bernstein, M., Sloutskis, D., Kumanyika, S., Sparti, A., Schutz, Y. & Morabia, A. (1998). Data-based approach for developing a physical activity frequency questionnaire. *Am Journal Epidemiol*, 147, 147-154.
- Bertrand, L. & Zacharopoulos, M. (2007). *Gesundheitsbewusstes Verhalten fördern. Psychologisches Basiswissen für Physio-, Sport- und Ergotherapeuten*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Biesalski, H. K. & Grimm, P. (2002). *Taschenatlas der Ernährung*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, C. & Stähelin, H.B. (2004). *Ernährungsmedizin*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Bös, K., Hänsel, F. & Schott, N. (2000). *Empirische Untersuchungen in der Sportwissenschaft. Planung – Auswertung – Statistik*. Hamburg: Czwalina Verlag.
- Bouchard, C., Malina, R.M. & Pérusse, L. (1997). *Genetics of Fitness and Physical Performance*. Champaign: Human Kinetics.
- Brandlhofer, S. (2005). *Clusterin und Leptin bei Übergewicht*. Diplomarbeit, Medizinische Universität Wien, Institut für Medizinische Chemie.
- Brandstetter, S. (2009). *Frequency of selected performance-related genetic variants: A comparison between cohorts of different activity level*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut für Sportwissenschaften.
- Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Rankinen, T., Roth, S.M., Wolfrath, B., & Bouchard, C. (2008). The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update. *American College of Sports Medicine*, 34-72.
- Brunmair, B. (1998). *Wirkung von Leptin, Insulinsensitivern und Anisotomie auf den isolierten Soleusmuskel der Ratte*. Diplomarbeit, Universität Wien, Formal – und Naturwissenschaftlichen Fakultät.
- Casperson, C.J., Powel, K.E. & Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 100, 126-131.
- Cook, D.I., Lingard, J.M., Wegman, E.A. & Young, J.A. (2001). Ernährung, Energiehaushalt und Stoffwechsel. In R. Klink & S. Silbernagl (Hrsg), *Lehrbuch der Physiologie* (S. 365-380). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Cuntz, U. & Hillert, A. (2008). *Essstörungen. Ursache-Symptome-Therapie*. München: Verlag C.H. Beck.
- Duden (1995). *Die sinn- und sachverwandten Wörter*. Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim: Dudenverlag.
- Duperly, J. (1998). *Über den Einfluß der Bewegungstherapie auf Insulin und Leptin bei Übergewicht*. Dissertation, aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln.

- Elmadfa, I. (2004) *Ernährungslehre*. Stuttgart: Eugen Ulmer GmbH & Co.
- Elmadfa, I. & Leitzmann, C. (2004). *Ernährung des Menschen*. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer.
- Faller, A. & Schünke, M. (1999). *Der Körper des Menschen*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- FAO/WHO/UNU, E. C. (1985). Energy and Protein Requirements. In *WHO Technical Report Series 724* (Ed. W. H. Organization), Genf, 1-206.
- Foster-Schubert, K.E., McTiernan, A., Frayo, S., Schwartz, R.S., Rahan, K.B., Yasui, Y., Tworoger, S.S. & Cummings, D.E. (2005). Human Plasma Ghrelin Levels Increase during a One-Year Exercise Program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (2), 820-825.
- Franklin, B. A. (1992). Gewichtsabnahme durch körperliche Aktivität – Glauben und Aberglauben. In J. Storlie & H.A. Jordan (Hrsg.), *Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie bei Adipositas* (S. 65-103), Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Franks, P.W., Farooqi, S., Luan, J., Wong, M., Halsall, I., O’Rahilly, S. & Wareham, N. (2003). Does Physical Activity Energy Expenditure Explain the Between-Individual Variation in Plasma Leptin Concentrations after Adjusting for Differences in Body Composition? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (7), 3258-3263.
- Furusawa, T., Naka, I., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Kimura, R., Nakazawa, M., Ishida, T., Inaoka, T., Matsumura, Y., Ataka, Y., Nishida, N., Tsuchiya, N., Ohtsuka, R. & Ohashi, J. (2009). The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Human Genetics*, 17.11.
- Gansterer, M. (2008). *Die Reduktion bei Übergewichtigen und Adipösen – eine multifaktorielle Aufgabe*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut der Ernährungswissenschaften.
- Ganten, D. & Ruckpaul, K. (2003). *Grundlagen der Molekularen Medizin*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Gregoor, JG., van der Weide, J., Mulder, H., Cohen, D., van Megen, HJ., Egberts, AC. & Heerdink, ER. (2009). Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *Journal of Clin Psychopharmacol*, 29 (1), 21-25.
- Gomez-Merino, D., Chennaoui, M., Drogou, C., Bonneau, D. & Guezennec, C.Y. (2002). Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34 (10), 1594-1599.
- Görtzen, A., & Rüdiger, V.W. (2007). Adipositas – Eine Einführung in molekulare Mechanismen. *Deutsches Ärzteblatt*, 104 (17), 1166-1171.
- Haag, G. (1999). Deskriptive Statistik. In B. Strauß, H. Haag & M. Kolb (Hrsg), *Datenanalyse in der Sportwissenschaft* (S. 157-212), Schorndorf: Hoffmann-Verlag.
- Hager, J., Clement, K., Francke, S., Dina, C., Raison, J., Lahlou, N., Rich, N., Pelloux, V., Basedevant, A., Guy-Grand, B., North, M., & Froguel, P. (1998). A polymorphism in the 5’ untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *International Journal of Obesity*, 22, 200-205.
- Hinuy, HM., Hirata, MH., Forti, N., Diamant, J., Sampaio, MF., Armaganijan, D., Salazar, LA. & Hirata, RD (2008). Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52 (4), 611-616.
- Hölter, K. (2007). *Genetische Ursachen der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen: Sequenzvarianten in Kandidatengenen der Leptin-Signalkaskade bei extrem übergewichtigen Kindern und Jugendlichen sowie untergewichtigen Kontrollpersonen*. Dissertation, Universität Duisburg-Essen.
- <https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/ErnaehrungundBewegung.html> (Zugriff am 20. Dezember 2010).
- <http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,478167,00.html> (Zugriff am 06. Oktober 2009).

- <http://www.wellaria.de/media/images/153700-m.jpg> (Zugriff am 06. Oktober 2009).
- International Association for the Study of Obesity (2009). Zugriff am 06. Oktober 2009 unter <http://www.ionf.org/database/index.asp>.
- Klinke, R. & Silbernagl, S. (2001). *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Koletzko, B. & Rau-Pfeifer, A. (2004). Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. In H.K. Biesalski, P. Fürst, H. Kasper, R. Kluthe, W. Pölerl, C. Puchstein & H.B. Stähelin (Hrsg.), *Ernährungsmedizin* (S. 240-245), Stuttgart: Thieme Verlag.
- Kring, Sl., Holst, C., Toubro, S., Astrup, A., Hansen, T., Pedersen, O. & Sørensen, TI. (2010). Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *International Journal of Obesity*, 34, 182-189.
- Kundt, A.M. (2006). *Übergewicht und Adipositas – Entstehung und Möglichkeiten der Prävention bei Erwachsenen*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut der Ernährungswissenschaften.
- Lakka, TA., Rankinen, T., Weisnagel, SJ., Chagnon, YC., Lakka, HM., Ukkola, O., Boulé, N., Rice, T., Leon, AS., Skinner, JS., Wilmore, JH., Rao, DC., Bergman, R. & Bouchard, C. (2004). Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: the HERITAGE family study. *Diabetes*, 53 (6), 1603-1608.
- Lee, Y.S. (2009). The Role of Leptin-Melanocortin System and Human Weight Regulation: Lessons from Experiments of Nature. *Annals Academy of Medicine*, 38, 34-44.
- Loos, RJF., Rankinen, T., Tremblay, A., Pérusse, L., Chagnon, Y. & Bouchard, C. (2005). Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Québec Family Study. *International Journal of Obesity*, 29, 420-428.
- MacArthur, D.G. & North, K.N. (2005). Genes and human elite athletic performance. *Human Genetic*, 116, 331-339.
- Malik, S. (2006). *Genetics, sports and fitness*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut für Sportwissenschaften.
- Meyers Lexikon (1996). *Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG*. Mannheim: Meyers Lexikonverlag.
- Middeke, K. (2002). *Überprüfung der Bedeutung eines Polymorphismus im ersten Exon des Leptingens für die Entstehung von Über-, Untergewicht und Anorexia nervosa*. Dissertation, Philipps-Universität Marburg.
- Müller-Myhsok, B. (2003). Molekulargenetische Grundlagen der molekularen Medizin unter Berücksichtigung der genetischen Epidemiologie. In D. Ganten & K. Ruckpaul, (Hrsg.), *Grundlagen der Molekularen Medizin* (S.89-106), Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Noack, R. (2004). Energiehaushalt. In H.K. Biesalski, P. Fürst, H. Kasper, R. Kluthe, W. Pölerl, C. Puchstein, & H.B. Stähelin (Hrsg.), *Ernährungsmedizin* (S. 28-41), Stuttgart: Thieme Verlag.
- Oswal, A. & Yeo, G.S.H (2007). The leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obesity*, 8, 293-306.
- Ozata, M., Ozdemir, IC. & Licinio, J. (1999). Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 3686-3695.
- Pani, P. (2002). *Genetische Aspekte der Gewichtsregulation unter besonderer Berücksichtigung von Adipositas*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut der Ernährungswissenschaften.
- Pelleymounter, MA., Cullen, MJ., Baker, MB., Hecht, R., Winters, D., Boone, T. und Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269, 540-543.
- Portolés, O., Sorlí, JV., Francés, F., Coltell, O., González, JI., Sáiz, C. & Corella, D. (2006). Effect

of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol.*, 21 (8), 605-612.

- Pschyrembel (1998). *Klinisches Wörterbuch*. Berlin: Walter De Gruyter Verlag.
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J., Argyropoulos G., Walts B., Pérusse L. & Bouchard C. (2006). The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*, 14, 529-644.
- Richard, L. Chevalley, T. Manen, D., Bonjour, J.P., Rizzoli, R. & Ferrari, S. (2007). Bone mass in prepubertal boys is associated with a Gln223Arg amino acid substitution in the leptin receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 4380-4386.
- Roth, S. M. (2007). *Genetics Primer For Exercise Science And Health*. Champaign: Human Kinetics.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A. (2007). *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Samitz, G. & Mensink, G.B.M. (2002). *Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie*. München: Hans Marseille Verlag.
- Samitz, G. & Baron, R. (2002). Epidemiologie der körperlichen Aktivität. In G. Samitz, & G.B.M. Mensink (Hrsg.), *Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie* (S.11-31), München: Hans Marseille Verlag.
- Schulz, C. & Lehnert, H. (2004). Regulation der Nahrungsaufnahme. In H.K. Biesalski, P. Fürst, H. Kasper, R. Kluthe, W. Pölerl, C. Puchstein, & H.B. Stähelin (Hrsg.), *Ernährungsmedizin* (S. 42-57), Stuttgart: Thieme Verlag.
- Starke, A. (2007). *Mutationssuche im Ghrelin-Gen bei extrem übergewichtigen Kindern und Jugendlichen und normalgewichtigen Kontrollen*. Dissertation, Philipps-Universität Marburg.
- Stefan, N., Vozarova, B., Del Parigi, A., Ossowski, V., Thompson, DB., Hanson, RL., Ravussin, E. & Tataranni, PA. (2002). The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *International Journal Obesity Relat Metab Disord.*, 26 (12), 1629-1632.
- Storlie, J. & Jordan, H.A. (1992). *Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie bei Adipositas*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Strachan, T. & Read, A.P. (2005). *Molekulare Humangenetik*. München: Elsevier GmbH.
- Vrtikapa, K. (2007). *In vivo Building of Leptin to Clusterin containing High Density Lipoproteins*. Diplomarbeit, Universität Wien, Institut der Ernährungswissenschaften.
- Warschburger, P., Petermann, F., Fromme, C. & Wojtalla, N. (1999). *Adipositastraining mit Kindern und Jugendlichen*. Beltz: Psychologie Verlags Union.
- Weineck, J. (1996). *Optimales Training*. Erlangen: Spitta-Verlag.
- Williams, D.L. & Cummings, D.E. (2005). Regulation of Ghrelin in Physiologic and Pathophysiologic States. *American Society for Nutritional Sciences*, 135, 1320-1325.
- World Health Organization (WHO) (2006). *Global Database on Body-Mass-Index*. Zugriff am 06. Oktober 2009 unter <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
- Untersteiner, H. (2007). *Statistik – Datenauswertung mit Excel und SPSS*. Wien: facultas.wuv Universitätsverlag.
- Zobel, D. P., Andreasen, C. H., Grarup, N., Eiberg, H., Sørensen, T. I. A., Sandbæk, A., Lauritzen, T., Borch-Johnsen, K., Jørgensen, T., Pedersen, O. & Hansen, T. (2009). Variants Near *MC4R* Are Associated With Obesity and Influence Obesity-Related Quantitative Traits in a Population of Middle-Aged People: Studies of 14,940 Danes. *Diabetes*, 58, S. 757-764.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BMI-Tabelle (Kleplic).....	12
Abbildung 2: BMI-Tabelle (Kleplic).....	13
Abbildung 3: Kaliper ( <a href="http://www.wellaria.de/media/images/153700-m.jpg">http://www.wellaria.de/media/images/153700-m.jpg</a> ).....	14
Abbildung 4: BIA von einem Körperabschnitt (Biesalski & Grimm, 2002, S. 15) .....	15
Abbildung 5: Hydrodensitometrie (Biesalski & Grimm, 2002, S. 15).....	17
Abbildung 6: Übergewicht und Fettleibigkeit in der EU (nach IASO im Spiegel Online, Zugriff am 06. Oktober 2009) .....	19
Abbildung 7: Entwicklung der Fettleibigkeit in Europa (Zugriff am 06. Oktober unter <a href="http://www.who.int/databases/index.asp">http://www.who.int/databases/index.asp</a> ) .....	20
Abbildung 8: Aufschlüsselung des Energieverbrauchs (Biesalski et al., 2002, S. 25) .....	27
Abbildung 9: Altersabhängigkeit des Grundumsatzes (Cook et al., 2001, S. 367) .....	28
Abbildung 10: Energiegleichgewicht (Silbernagl & Despopoulos, 2007, S. 233).....	33
Abbildung 11: Entstehung des Hormons Leptin (Koletzko et al., S. 242) .....	38
Abbildung 12: Regelung des Körpergewichts (Silbernagl et al., 2007, S. 233) .....	40
Abbildung 13: Verknüpfungen in der TaqMan® Gen Expression Untersuchung.....	54
Abbildung 14: Programmablauf der Allelbestimmung (Applied Biosystems, 2005, S. 4) .....	60
Abbildung 15: Screenshot des PCR Pre-Read Run.....	61
Abbildung 16: Screenshot der Vervielfältigungsphase ("amplification").....	62
Abbildung 17: Screenshot der interpretierten Ergebnisse des PCR Post-Read Run .....	63
Abbildung 18: Prozentuale Genotyp-Verteilung vom Leptin A19G (rs2167270) .....	66
Abbildung 19: Body-Mass-Index-Werte in der Leptin A19G-Genotypgruppe .....	68
Abbildung 20: PAL-Werte in der Leptin A19G-Genotypgruppe .....	70
Abbildung 21: Prozentuale Genotyp-Verteilung vom LEPR Q223R (rs1137101).....	71
Abbildung 22: Body-Mass-Index-Werte in der LEPR Q223R-Genotypgruppe .....	73
Abbildung 23: PAL-Werte in der LEPR Q223R-Genotypgruppe.....	75
Abbildung 24: Prozentuale Genotyp-Verteilung vom MC4R A5720278G (rs17700633) .....	76
Abbildung 25: Body-Mass-Index-Werte in der MC4R A5720278G-Genotypgruppe.....	78
Abbildung 26: PAL-Werte in der MC4R A5720278G-Genotypgruppe .....	80

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Taillenumfang und Begleiterkrankungen (WHO, 2006) .....	18
Tabelle 2: Brennwerte für 1kg Nährstoff (Noack, 2004, S. 30) .....	25
Tabelle 3: Richtwerte für die Energiezufuhr (Noack, 2004, S. 36).....	26
Tabelle 4: Formeln zur Voraussage des Grundumsatzes (Noack, 2004, S. 34) .....	29
Tabelle 5: Energiebedarf für unterschiedliche körperliche Aktivitäten (Noack, 2004, S. 35).....	31
Tabelle 6: Charakteristik der StudienteilnehmerInnen .....	47
Tabelle 7: Chemikalien für die DNA-Isolation (Brandstetter, 2009, S. 36).....	53
Tabelle 8: Sequenzvariationen.....	55
Tabelle 9: Ergebnis des Konzentrationstests von 4 verschiedenen Proben.....	56
Tabelle 10: DNA-Konzentrationen für den jeweiligen Polymorphismus.....	57
Tabelle 11: Genotyp-Verteilung der ProbandInnen (Anzahl) .....	65
Tabelle 12: Genotyp-Verteilung des Leptin A19G in den vier BMI-Gruppen .....	67
Tabelle 13: Genotyp-Verteilung des Leptin A19G in den drei PAL-Gruppen .....	69
Tabelle 14: Genotyp-Verteilung des LEPR Q223R in den vier BMI-Gruppen .....	72
Tabelle 15: Genotyp-Verteilung des LEPR Q223R in den drei PAL-Gruppen.....	74
Tabelle 16: Genotyp-Verteilung des MC4R A5720278G in den vier BMI-Gruppen.....	77
Tabelle 17: Genotyp-Verteilung des MC4R A5720278G in den drei PAL-Gruppen.....	79

## 10. Anhang

### 10.1 Fragebogen

#### Physical Activity Frequency Questionnaire (PAFQ)

Mit diesem Fragebogen wollen wir das Ausmaß Ihrer körperlichen Aktivität im alltäglichen Leben (Beruf und Freizeit) sowie die von Ihnen ausgeübten Sportarten erfassen.

Denken Sie an eine **typische Woche innerhalb der letzten drei Monate** und versuchen Sie, die Fragen so genau wie möglich zu beantworten. Kreuzen Sie dazu die Anzahl der Tage pro Woche an und geben Sie die jeweilige Dauer der Aktivität in Stunden und Minuten pro Tag an.

Zur Erklärung:

- Unter **leichten Aktivitäten** versteht man Tätigkeiten, bei denen Sie nicht heftiger atmen als normal.
- **Moderate Aktivitäten** sind Tätigkeiten, bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.
- Unter **anstrengenden Aktivitäten** versteht man Tätigkeiten, bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal.

*Alle Ihre Angaben werden anonym und streng vertraulich behandelt!*

#### Teil 1: Persönliche Daten

Code _____	<i>(vom Interviewer auszufüllen)</i>
Geschlecht	<input type="checkbox"/> Männlich
	<input type="checkbox"/> Weiblich
Geburtsdatum (TT/MM/JJ)	
Gewicht (kg)	
Größe (m)	

## Teil 2: Körperliche Aktivität am Arbeits-/Studienplatz

Aktivität	Tage pro Woche							Durchschnittliche Dauer pro Tag		
	0	1	2	3	4	5	6	7	Stunden	Minuten
Vorwiegend sitzende Tätigkeit (z.B. Bürotätigkeit)										
Vorwiegend stehende oder gehende Tätigkeit (z.B. VerkäuferIn, LaborantIn)										
moderate körperliche Tätigkeit (z.B. RaumpflegerIn)										
Anstrengende körperliche Tätigkeit (z.B. BauarbeiterIn)										

## Teil 3: Körperliche Aktivität zur Fortbewegung

*(Wege zur Arbeit, Uni, zum Einkaufen oder ähnliches)*

Fortbewegungsart	Tage pro Woche							Durchschnittliche Dauer pro Tag		
	0	1	2	3	4	5	6	7	Stunden	Minuten
Auto, Moped, Motorrad										
Öffentliche Verkehrsmittel										
Zu Fuß gehen										
Fahrrad fahren										
Sonstiges: _____										

#### Teil 4: Hausarbeit und Familienfürsorge

Aktivität	Tage pro Woche							Durchschnittliche Dauer pro Tag		
	0	1	2	3	4	5	6	7	Stunden	Minuten
Hausarbeit										
Kinderbetreuung										
Gartenarbeit										
Sonstiges: _____										

#### Teil 5: Freizeitaktivitäten

*(OHNE Wege zur Arbeit, Uni, zum Einkaufen oder ähnliches)*

Aktivität	Tage pro Woche							Durchschnittliche Dauer pro Tag		
	0	1	2	3	4	5	6	7	Stunden	Minuten
Leichte körperliche Aktivität (z.B. Spazieren gehen)										
Moderate körperliche Aktivität (z.B. langsames Laufen / Fahrrad fahren / Schwimmen)										
Anstrengende körperliche Aktivität (z.B. schnelles Laufen / Fahrrad fahren / Schwimmen / Aerobic)										

**Teil 6: Sport – Nähere Angaben** (bitte ankreuzen, Mehrfachnennungen möglich)

Welche der folgenden Sportarten übten Sie in den letzten 3 Monaten aus?

Sportarten	öfter als 1 x pro Woche		Wenn öfter, seit wann?
	ja	nein	Jahre
<input type="checkbox"/> Laufen			
<input type="checkbox"/> Radfahren			
<input type="checkbox"/> Schwimmen			
<input type="checkbox"/> Rudern			
<input type="checkbox"/> Wandern			
Sportarten	öfter als 1 x pro Woche ?		Wenn öfter, seit wann?
	ja	nein	Jahre
<input type="checkbox"/> Krafttraining/Gymnastik (Kleingeräte, eigenes Körpergewicht)			
<input type="checkbox"/> Krafttraining (Hanteltraining)			
<input type="checkbox"/> Aerobic			
<input type="checkbox"/> Yoga			
<input type="checkbox"/> Fußball			
<input type="checkbox"/> Tennis			
<input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ _____ _____			

Wintersportarten	Mehr als 12 Tage pro Jahr ?		Wenn mehr, seit wann?
	ja	nein	
<input type="checkbox"/> Skifahren			
<input type="checkbox"/> Snowboarden			
<input type="checkbox"/> Skitouren, -wandern			
<input type="checkbox"/> Skilanglaufen			

**Teil 7: Inaktiv verbrachte Freizeit (ohne Arbeit, Uni, Schule, ...)**

	Durchschnittliche Dauer pro Wochentag	
	Stunden	Minuten
Im Sitzen verbrachte Zeit		
Schlafdauer		

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

## 10.2 Probandeninformation und Einwilligungserklärung

### Probandeninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsprojekt

#### Einfluss genetischer Varianten auf Leistungsfähigkeit und Fitness –

#### Ein Vergleich zwischen SpitzenathletInnen, HobbysportlerInnen und untrainierten Personen

Sehr geehrte/r ProbandIn!

Wir laden Sie ein, am oben genannten Forschungsprojekt teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Die Teilnahme am Forschungsprojekt ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile entstehen.**

Forschungsprojekte sind notwendig, um verlässliche neue Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung eines Forschungsprojektes ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an diesem Forschungsprojekt schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

wenn Sie Art und Ablauf des Forschungsprojektes vollständig verstanden haben,

wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an diesem Forschungsprojekt im Klaren sind.

Zu diesem Forschungsprojekt, sowie zur Probandeninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

#### **1. Was ist der Zweck des Forschungsprojektes?**

Im Rahmen des oben genannten Projekts sollen ausgewählte, erbliche Faktoren mit Einfluss auf die Leistungsfähigkeit in Gruppen unterschiedlicher sportlicher Aktivität erhoben werden. Die menschliche Leistungsfähigkeit wird durch viele Faktoren wie zum Beispiel Training, soziale Aspekte, Ernährung und mehr bestimmt. Ein Teil wird auch erblich, durch Gene, festgelegt. Durch den Vergleich der Häufigkeiten der untersuchten genetischen Variationen können Rückschlüsse auf deren Wirkungen gezogen werden. Kennt man die Auswirkung genetischer Variationen, können Training und Lifestyle-Interventionen gezielt auf die jeweilige Person abgestimmt werden. Dies ermöglicht eine effektive Planung von sowohl gesundheitsorientiertem als auch leistungsorientiertem Training.

## 2. Wie läuft das Forschungsprojekt ab?

Dieses Forschungsprojekt wird am Zentrum für Sportwissenschaft und Universitätssport durchgeführt. Untersucht werden sowohl jeweils 250 österreichische SpitzensportlerInnen auf internationalem Niveau als auch 250 untrainierte Personen bzw. GesundheitssportlerInnen.

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie:

- gute Gesundheit
- kein manifester Diabetes mellitus Typ I (insulinpflichtig) oder Typ II
- kein Vorliegen von koronaren Herzkrankheiten
- kein Vorliegen von chronischen Erkrankungen
- Vollendetes 18. Lebensjahr

In die Gruppe der GesundheitssportlerInnen/untrainierte Personen fallen all jene, die

- maximal 3 Stunden/Woche sportliche Aktivität oder anstrengende Freizeitbeschäftigung ausüben und früher nicht professionell sportlich aktiv waren.

Für die LeistungssportlerInnen aus den verschiedenen Disziplinen gelten folgende Einschlusskriterien:

- Ski alpin: Zugehörigkeit zum Österreichischen Skiverband National-, A-, B- oder C-Kader
- Snowboard: Zugehörigkeit zum Österreichischen Skiverband National-, A-, B- oder C-Kader
- Skilanglauf: Zugehörigkeit zum Österreichischen Skiverband National-, A-, B- oder C-Kader
- Biathlon: Zugehörigkeit zum Österreichischen Skiverband National-, A-, B- oder C-Kader
- Nordische Kombination: Zugehörigkeit zum Österreichischen Skiverband National-, A-, B- oder C-Kader
- Sprunglauf: Zugehörigkeit zum Österreichischen Skiverband National-, A-, B- oder C-Kader
- Leichtathletik: Mittel- und LangstreckenläuferInnen (800 Meter bis Marathon, inklusive Hindernis) sowie TeilnehmerInnen an den Wurfdisziplinen (Speer, Kugel, Diskus, Hammer) mit einer aktuellen oder früheren Leistung, die 800 oder mehr Punkten laut IAAF Punktetabelle entspricht.
- Straßenradfahren: Teilnahme an Weltcup-Rennen der Internationalen Radsportunion in der aktuellen oder einer früheren Saison und Zugehörigkeit zu einem professionellem Radteam
- Gewichtheben: aktuelle oder frühere Leistung von mind. 2kg/kg Körpergewicht (Frauen) bzw. mind. 2,5kg/kg Körpergewicht (Männer)
- Kraftdreikampf: Aktuelle oder ehemalige Punkteleistung für die Angehörigkeit am internationalen A- oder B-Kraftdreikampfkader (Männer: >409 Punkte; Frauen: >369 Punkte)

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt einmalig durch die Abnahme einer Speichelprobe und Ausfüllen eines Fragebogens zur Erhebung des Trainingsumfanges bzw. der körperlichen Aktivität.

Speichelproben werden mittels speziellen Bürstchen zur Speichelsammlung von der Mundschleimhaut entnommen.

Bei dieser Form der Probenziehung bestehen für die ProbandInnen keine Risiken und nur ein Minimum an Aufwand. Die Probenabnahme erfolgt zweimal direkt nacheinander (einmal an der rechten Wange, einmal an der linken Wange). Die Dauer der Probenabnahme beträgt nur wenige Minuten, davor soll

für eine Dauer von 30 Minuten nicht gegessen oder getrunken werden. Die Probenabnahme erfolgt an einem von Ihnen frei wählbaren, angenehmen Zeitpunkt.

Die in den Zellen der Speichelprobe enthaltene Erbinformation (DNA) wird anschließend gereinigt und isoliert.

Mittels „real-time polymerase chain reaction“, einer molekularbiologischen Methode, wird die DNA vervielfältigt und die Abfolge der darin enthaltenen Basen bestimmt. Dabei können individuelle Unterschiede (so genannte genetische Varianten oder Polymorphismen) sichtbar gemacht werden. Die Häufigkeit der gefundenen Unterschiede wird zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen (SpitzensportlerInnen und untrainierte Personen) mittels statistischer Verfahren verglichen.

Die Studie verfolgt rein wissenschaftliche Zwecke und wird anonymisiert durchgeführt. Das bedeutet, dass Proben im Nachhinein nicht mehr mit dem/der SpenderIn in Verbindung gebracht werden können. Deshalb können individuelle Studienergebnisse nicht mitgeteilt werden. Informationen über allgemeine Studienergebnisse können Sie jedoch bei Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Bachl oder DI Dr. Barbara Wessner erhalten.

### **3. Was sind Genvarianten (Polymorphismen)? Welche Gene werden untersucht?**

Die Studie dient zur Erforschung möglicher erblicher Faktoren, die Einfluss auf die Leistungsfähigkeit haben.

Obwohl der Großteil der genetischen Information bei gleichgeschlechtlichen Personen identisch ist, treten kleine Unterschiede, so genannte Genvarianten oder Polymorphismen, auf. Diese sind angeboren und können im Lebensverlauf nicht mehr verändert werden. Interessanter Weise können sie aber die Wirkungsweise von Eiweißstoffen im Körper und somit unter anderem die Leistungsfähigkeit beeinflussen.

Diese wird in jedem Fall von vielen Faktoren, wie Training, Ernährung und Umwelt, beeinflusst. Die Vererbbarkeit ist ein weiterer Einflussfaktor und wird nach derzeitigen Schätzungen für 25-40% der Leistungsfähigkeit verantwortlich gemacht.

Es ist anzunehmen, dass bestimmte Genvarianten, die sich günstig auf die Leistungsfähigkeit auswirken, vermehrt bei HochleistungssportlerInnen auftreten. Dies soll durch den Vergleich mit einer untrainierten bzw. Gesundheitssportgruppe nachgeprüft werden.

Die sportliche Leistung als auch die Wirkung von Training und die Bereitschaft zu sportlicher Aktivität werden von vielen Faktoren bestimmt. Es gibt schon zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen einzelnen genetischen Varianten und der Leistungsfähigkeit untersuchten. Da letztere jedoch ein sehr komplexes System darstellt, sollen im Rahmen dieses Projekts insgesamt 22 verschiedene Genvarianten, die als Einflussfaktoren in Frage kommen, untersucht und verglichen werden. Diese können in die Gruppen Ausdauer, Kraft, Ausdauer&Kraft, Sportliche Betätigung und Kohlenhydratstoffwechsel unterteilt werden:

Getestete Genvarianten	Funktion
<b>Ausdauer</b>	
Adrenozeptor $\alpha$ -2A	Rezeptor für Epinephrin (Stresshormon)
Adrenozeptor $\beta$ -1	Steuerung der Herzkraft und -frequenz
Adrenozeptor $\beta$ -2	Entspannung glatter Muskulatur
Nuclear respiratory factor 2	Transkriptionsfaktor (spezifische Aktivierung des Proteinaufbaus)
PPARG coactivator 1 $\alpha$	Bildung von Mitochondrien (Kraftwerke der Zelle)
<b>Kraft</b>	
Myostatin	Negativ regulierender Wachstumsfaktor
Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1	Stimulation der Zellteilung
Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 2	Zellteilung und -entwicklung
Hepatische Triglycerid Lipase	Fettabbauendes Enzym
Vitamin D Rezeptor	Vermittlung der Vitamin D Wirkung
<b>Ausdauer &amp; Kraft</b>	
Angiotensin I-konvertierendes Enzym	Blutdruck-, Wasser- und Elektrolythaushaltregulierung
$\alpha$ -Actinin 3	Ermöglicht kräftige Kontraktionen bei hohen Geschwindigkeiten in Muskelfasern
Adenosine-Monophosphat-Deaminase	Energiebereitstellung bei intensiven Belastungen
Kreatinkinase	Schnelle, kurzzeitige Erholung von Energielieferanten
<b>Sportliche Betätigung</b>	
Leptin receptor	Wirkungsvermittlung des Sättigungshormons Leptin
Melanocortin 4 receptor	Signalvermittlung an das Sättigungszentrum im Gehirn
<b>Kohlenhydratstoffwechsel</b>	
Adrenergic $\beta$ -2 receptor	Regulierung des Energiestoffwechsels
Adrenergic $\beta$ -3 receptor	Fettstoffwechsel und Wärmebildung
AMP-activated protein kinase $\gamma$ 3	Energiebereitstellung
Leptin	Steuerung der Nahrungsaufnahme
Peroxisome proliferative activated receptor $\gamma$	Regulierung des Fett- und Zuckerstoffwechsels
Uncoupling protein 2	Wärmebildung und erhöhter Energieverbrauch

Falls sie genauere Informationen zu den einzelnen Genvarianten wünschen, klären wir etwaige Fragen gerne in einem persönlichen Gespräch.

#### 4. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an dem Forschungsprojekt?

Es ist nicht zu erwarten, dass Sie aus Ihrer Teilnahme an dieser Studie einen unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen ziehen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie können dazu beitragen, in Zukunft individuelle Trainingspläne für jeden einzelnen zu gestalten. Der Vorteil darin liegt in einer besseren Ausschöpfung der maximal möglichen Leistungsfähigkeit im Spitzensport als auch dem gezielten Entgegenwirken von Risikofaktoren und der Planung effizienterer Gesundheitsmaßnahmen für untrainierte

Personen bzw. HobbysportlerInnen (z.B. bessere Wirkung von Kraft- oder Ausdauertraining für die entsprechende Person).

**5. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Es gibt keine gesundheitliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen, die durch die Teilnahme an der Studie entstehen.

**6. In welcher Weise werden die im Rahmen dieses Forschungsprojekts gesammelten Daten verwendet?**

Das Untersuchungsmaterial wird ausschließlich für die hier angeführten Untersuchungen herangezogen. Es werden keine anderen Tests damit durchgeführt. Nach Abschluss der Untersuchungen und Veröffentlichung der Ergebnisse wird das Probenmaterial verworfen (voraussichtlich Ende 2011). Während der Untersuchung wird das Probenmaterial am Institut für Sportwissenschaften, Universität Wien, unter der Verantwortung von Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Bachl aufbewahrt. Der Schutz vor dem Zugriff Unbefugter ist durch einen beschränkten Zugang zum Labor gewährleistet.

Die Datenaufarbeitung erfolgt in anonymisierter Form, das heißt, nachträglich ist für niemanden eine Verknüpfung des genetischen Materials mit der Identität der entsprechenden Person möglich. Auch der Prüfarzt und Studienleiter kann die Probe nicht der Identität einer Person zuordnen. Spätere Änderungen einer einmal getroffenen Entscheidung sind daher nicht möglich, die Anonymisierung bietet das höchste Maß an Sicherheit. Auch individuelle Studienergebnisse können daher nicht mitgeteilt werden.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieses Forschungsprojektes werden Sie nicht namentlich genannt. Weiters ist es nicht möglich, Sie auf Grund anderer Informationen als Person zu identifizieren.

**7. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an diesem Forschungsprojekt entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Von unserer Seite gibt es keinen Kostenersatz und keine Vergütung.

**8. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit diesem Forschungsprojekt stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine MitarbeiterInnen gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als ProbandIn und TeilnehmerIn an diesem Forschungsprojekt betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Bachl  
Erreichbar unter: 0664/602 77-488 70

Name der Kontaktperson: DI Dr. Barbara Wessner  
Ständig erreichbar unter: 0664/3154930

## Einwilligungserklärung

Name des/der ProbandIn in Druckbuchstaben:

.....  
.....

Ich erkläre mich bereit, an dem Forschungsprojekt „**Einfluss genetischer Varianten auf Leistungsfähigkeit und Fitness - ein Vergleich zwischen Spitzenathleten, Hobbysportlern und Untrainierten**“ teilzunehmen. Ich bin von Dr. med. Norbert Bachl oder einem seiner Mitarbeiter ausführlich und verständlich über genetische Analysen, mögliche Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite des Forschungsprojektes aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung des Forschungsprojektes erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden. Nach Probenabnahme kann ich meine Entscheidung nicht mehr ändern, da meine Probe anonymisiert wurde. Die Anonymisierung bietet für mich als ProbandIn jedoch die höchste Sicherheit des Datenschutzes und ich kann danach nicht mehr als Person identifiziert werden.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieses Forschungsprojektes ermittelten Daten aufgezeichnet werden.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....  
(Datum und Unterschrift des/der ProbandIn)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

***(Der/Die ProbandIn erhält eine unterschriebene Kopie der Probandeninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Forschungsprojektordner des Prüfarztes.)***

## 11. Lebenslauf

Persönliche Daten: geboren am 1. Juli 1980 in Wien  
Österreichischer Staatsbürger, verheiratet  
Zivildienst (Pensionistenheim) abgeleistet vom 10/2000 – 09/2001

Schulbildung:

1986 – 1991	Vor- und Volksschule 15., Reichsapfelgasse
1991 – 1992	Hauptschule 15., Selzergasse
1992 – 1995	Realgymnasium 15., Diefenbachgasse
1995 – 2000	HTL, Abteilung Hochbau 3., Leberstraße

Reifeprüfung am 27. Juni 2000 mit Auszeichnung bestanden.

Zur Führung der Standesbezeichnung „Ingenieur“ seit 19. November 2004 berechtigt.

Berufliche Praxis: Diverse Ferienjobs während der Schulzeit:  
Dauer: je 5 bis 7 Wochen

1995	Salesianer Wäscherei GmbH (Urlaubsvertretung in der Mattenabteilung)
1996, 1998, 2000	Dachdeckerei Tandler Roland (Ferialpraktikant)
1997	Ingersoll – Dresser Pumps (Konstruktionsbüro)
1999	Post & Telekom Immobilien GmbH (Flächenerhebung)

Berufliche Tätigkeiten: 11/2001 – 08/2004 Kraus und Lunzer Immobilien OEG  
(Bauherrenvertreter, Projektleiter, Planer,...)

04/2008 – 01/2011 Universität Wien, Institut für Sportwissenschaft  
(Studienassistent i. d. Abt. Sportgeschichte)

seit 02/2004 Dr. Karlheinz Hollinsky & Partner ZT-GmbH  
(Statik, Bauphysik, Holzbau, Prüfingenieur)

Hochschulbildung: 03/2005 – 08/2008 Bakkalaureatsstudium Sportmanagement  
15., Auf der Schmelz (Institut der Uni Wien)

Verleihung des akademischen Grades Bakk.rer.nat am 08. August 2008.

10/2008 – 02/2011 Magisterstudium Sportwissenschaften  
15., Auf der Schmelz (Institut der Uni Wien)

Berufspraktika: 03/2006 – 01/2008 Teamactivities  
(Fußballtrainer-stundenweise)

04/2008 – 06/2008 MPM Sponsoring Consulting GmbH  
(Eventmanagement, B-2-B Events, ...)

02/2010 – 09/2010 Auslandsaufenthalt in Südamerika  
(Horizontenerweiterung, Ehrenamtliche Tätigkeit)

Besondere Kenntnisse: Führerschein der Klasse B, AutoCAD, MS Project, MS Office, Englisch-, Spanisch- und Serbisch-Kenntnisse

Sportliche Kenntnisse: Rettungsschwimmer, Skibegleitlehrer

Freizeitgestaltung: Ehrenamtliche Tätigkeit (Seminarleiter und Vortragender für eine NPO) und Sport (Fußball, Laufen, Schwimmen, Bergsteigen,...)