

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

Klinikum rechts der Isar

Einfluss genetischer Marker auf den Erfolg einer stationären Therapieintervention bei adipösen Kindern und Jugendlichen

Moritz Florian Mayr

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. M. Wolfarth

2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 07.10.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	1
1.1 Das Krankheitsbild Adipositas.....	1
1.1.1 Definition von Übergewicht und der Adipositas	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Adipositas	2
1.1.3 Folgen der Adipositas im Kindes- und Jugendalter	3
1.2 Einfluss der Genetik auf die Entstehung der Adipositas.....	4
1.3 Untersuchte Kandidatengene	5
1.3.1 UCP2 - mitochondrial uncoupling protein 2	5
1.3.2 FTO - fat mass and obesity associated protein.....	6
1.4 Ziel der Arbeit.....	7
2 Material und Methoden	8
2.1 Studiendesign.....	8
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.1.2 Stationäre Therapie.....	8
2.2 Zielparameter.....	9
2.3 Probandenkollektiv	10
2.4 Körperliche und leistungsdiagnostische Untersuchung	10
2.4.1 Anthropometrie	10
2.4.2 Leistungsdiagnostik	11
2.5 Blutentnahme, Blutparameterbestimmung und genetische Untersuchung	11
2.6 Materialien.....	12
2.6.1 Puffer, Lösungen, Reagenzien und Enzyme.....	12
2.6.2 Verbrauchsmaterialien.....	14
2.7 Geräte	14
2.7.1 Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik.....	14
2.7.2 Gelelektrophorese.....	14
2.7.3 Zentrifugen	15
2.7.4 Pipetten, Pipettierroboter und Spotter.....	15
2.7.5 Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	15
2.7.6 Weitere Geräte.....	16
2.8 Software.....	16
2.9 Methoden	17
2.9.1 DNA-Isolation	17
2.9.2 DNA-Qualitätskontrolle.....	17
2.9.3 Genotypisierung	18
2.10 Statistische Methoden.....	23

3 Ergebnisse	25
3.1 Phänotypische Veränderungen	25
3.1.1 Veränderung des BMI-SDS im Therapieverlauf	25
3.1.2 Veränderung des HOMA-IR im Therapieverlauf	27
3.1.3 Veränderung des Triglyzeridspiegels im Therapieverlauf	28
3.1.4 Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels im Therapieverlauf	30
3.1.5 Veränderung des HDL-Spiegels im Therapieverlauf	31
3.1.6 Veränderung des LDL-Spiegels im Therapieverlauf	32
3.1.7 Veränderung der relativen Leistungsfähigkeit im Therapieverlauf	34
3.2 Genetische Untersuchung	36
3.2.1 Hardy-Weinberg-Equilibrium	36
3.2.2 Kandidatengen UCP2 SNP rs659366	36
3.2.3 Kandidatengen FTO rs7206010	40
3.3 Gruppenvergleiche der genetischen Parameter mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung und deren Veränderung im Therapieverlauf.....	45
3.3.1 Kandidatengen UCP2 SNP rs659366	45
3.3.2 Kandidatengen FTO rs7206010	53
4 Diskussion	60
4.1 Körpergewicht und BMI-SDS	60
4.2 HOMA-IR	63
4.3 Lipidprofil	64
4.4 Relative Leistungsfähigkeit	67
4.5 UCP2	69
4.5.1 UCP2 SNP rs659366 und sein Einfluss auf HOMA-IR	69
4.5.2 UCP2 SNP rs659366 und sein Einfluss auf das Lipidprofil	70
4.6 FTO	71
4.6.1 FTO SNP rs7206010 und sein Einfluss auf den BMI-SDS	71
4.6.2 FTO SNP rs7206010 und sein Einfluss auf den HOMA-IR	72
4.7 Limitationen	72
5 Zusammenfassung	74
6 Literaturverzeichnis	76
7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	84
8 Danksagungen	90

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
BMI	Body Mass Index
BMI-SDS	Body Mass Index Standard Deviation Score
bp	Basenpaare
ddNTP	Didesoxyribonukleosidtriphosphat
DNA	desoxyribonucleic acid
DNP	Desoxyribonukleosiddiphosphat
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FTO	fused toes bzw. fat mass and obesity associated
h	Stunde
HDL	high density lipoprotein
HPA	hydroxypicolin acid
kDA	kilodalton
LDL	low density lipoprotein
LOGIC	long-term effects of lifestyle intervention in obesity and genetic influence in children
LPL	Lipoproteinlipase
LSD	least significant difference
min	Minute
NTP	Nukleosidtriphosphat
OD	Optische Dichte
PCR	polymerase chain reaction
QTL	quantitative trait loci
RNA	ribonucleic acid
ROS	reactive oxygen species
SAP	shrimp alkaline phosphatase
SDS (bei Chemikalien)	sodium dodecyl sulfate
sek	Sekunde
SNP	single nucleotide polymorphism
Taq-Polymerase	DNA-Polymerase des Bakteriums <i>Thermus aquaticus</i>
TBE	Tris-Borat-EDTA-Puffer
Tris	Trishydroxymethylaminomethan
U	unit
UCP	mitochondrial uncoupling protein
VLDL	very-low-density-lipoprotein
V1/2	Visit 1/2
WHO	World Health Organization
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild Adipositas

Übergewicht und Adipositas sind Krankheitsbilder mit erheblichen Begleiterkrankungen und ausgeprägtem psychosozialen Leidensdruck für die Betroffenen. Die Behandlungskosten steigen stetig und stellen einen großen Teil der Gesundheitsausgaben dar. Bei der im Raum Augsburg durchgeführten KORA-Studie konnten für normalgewichtige Probanden durchschnittliche jährliche Gesundheitsausgaben von etwa 850 Euro pro Person ermittelt werden. Bei stark adipösen Studienteilnehmern stiegen die Kosten für das Gesundheitssystem auf über 2500 Euro pro Person und Jahr (von Lengerke et al. 2006⁷⁰). Unter anderem durch die permanente Verfügbarkeit von hochkalorischen Nahrungsmitteln und durch die Veränderung des Ernährungs- sowie Bewegungsverhaltens vor allem in den industrialisierten Ländern dieser Welt zeigt sich eine ständig wachsende Inzidenz und Prävalenz der Adipositas. Das Robert-Koch-Institut untersuchte im Rahmen der KIGGS-Studie, die im Zeitraum von 2003 bis 2006 in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt wurde, den Gesundheitszustand von 17.641 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. Hierbei waren 15% der Probanden übergewichtig und 6,3% adipös. Mit steigendem Alter zeigte sich auch ein größerer Anteil übergewichtiger und adipöser Personen. Verglichen mit Referenzpopulationen aus den 1980er und 1990er Jahren hat sich der Anteil an Übergewichtigen (Adipöse eingeschlossen) bei Kindern und Jugendlichen um 50% erhöht. Besonders in der Gruppe der adipösen Personen konnte im Vergleich zu den Referenzpopulationen aus den 1980er und 1990er Jahren festgestellt werden, dass diese Krankheit heutzutage zahlenmäßig mehr Menschen betrifft und auch das Ausmaß der Adipositas drastisch zugenommen hat (Kurth et al. 2007⁴⁰). Dieser Wandel ist in verschiedenen Ländern zwar unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Krankheit Adipositas zeigt insgesamt jedoch epidemische Ausmaße (Berghofer et al. 2008⁴). Dieser Trend setzt sich fort, so dass sich die Zahl der adipösen Kinder weltweit von 43 Millionen im Jahre 2010 auf geschätzte 60 Millionen (9,1%) im Jahr 2020 erhöhen wird (de Onis et al. 2010¹²).

1.1.1 Definition von Übergewicht und der Adipositas

Die Adipositas, zu Deutsch Fettleibigkeit, zeichnet sich durch ein stark erhöhtes Körpergewicht bedingt durch einen vermehrten Körperfettanteil aus. Zur einfachen und indirekten Abschätzung des Ausmaßes der Adipositas hat sich im Erwachsenenalter weltweit der sogenannte Body-Mass-Index (BMI) etabliert. Dieser errechnet sich aus dem Körpergewicht und der Körpergröße wie folgt:

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

Unter Berücksichtigung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos spricht die World Health Organization (WHO) bei Erwachsenen ab einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ von Übergewicht, ab 30 kg/m^2 von einer Adipositas (WHO 2000⁸⁰). Die weitere Unterteilung der Adipositas zeigt Tabelle 1.

Kategorie nach WHO	BMI [kg/m ²]
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht	25–29,9
Adipositas I°	30–34,9
Adipositas II°	35–39,9
Adipositas III° =Adipositas permagna	≥ 40

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade des Übergewichtes und der Adipositas nach WHO

Bei Kindern und Jugendlichen kann der BMI ebenfalls zur indirekten Beurteilung des Körpergewichtes beziehungsweise Übergewichtes benutzt werden. Jedoch unterliegt die Körperzusammensetzung bedingt durch das Wachstum und die Entwicklung in der Pubertät starken Veränderungen, weshalb die Verwendung dieser absoluten Werte des BMI ungeeignet ist. Der BMI von Personen im Wachstumsalter sollte zur Bestimmung von Übergewicht und Adipositas mit dem von Personen gleichen Alters und Geschlechtes verglichen werden. Zu diesem Zwecke haben Kromeyer-Hauschild et al. erstmals 2001 basierend auf Querschnittsdaten von 17.147 Jungen und 17.275 Mädchen im Altersbereich von 0 bis 18 Jahren aus verschiedenen Regionen Deutschlands geschlechts- und altersspezifische BMI-Perzentilenkurven erstellt (Kromeyer-Hauschild K et al. 2001³⁸). Die Berechnung der für Deutschland gültigen BMI-Perzentilen für Personen bis einschließlich 18 Jahre erfolgt nach der LMS-Methode nach Cole (1990⁸). Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) empfiehlt zur Risikoabschätzung bezüglich Morbidität und Mortalität für die Kategorien übergewichtig, adipös und extrem adipös die Grenzwerte 90., 97. und 99,5. alters- und geschlechtsspezifische BMI-Perzentile zu verwenden. Die LMS-Methode nach Cole ermöglicht außerdem bei nicht normalverteilten Merkmalen wie dem BMI die Errechnung von Standard Deviation Scores (SDS). Der auf diese Weise ermittelte BMI-SDS bietet im Unterschied zu den Perzentilen auch bei Personen mit extremem Über- (> 99,5. Perzentile) und Untergewicht (< 0,5. Perzentile) gute Vergleichsmöglichkeiten. Der BMI-SDS-Wert gibt an, um wie viele Standardabweichungen der Proband über oder unter dem geschlechts- und altersspezifischen BMI-Medianwert liegt. Diese Methode ermöglicht einen direkten Vergleich aller Gewichtsklassen gleichen Alters und Geschlechtes (Cole 1990⁸). Zur Vereinfachung werden die Begriffe Adipositas und Übergewicht im Folgenden synonym verwendet, sofern der Kontext keine genauere Differenzierung erfordert.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Adipositas

Die Entstehung der Adipositas ist multifaktoriell bedingt. Ursachen, die zu diesem Krankheitsbild führen, sind komplex und oft miteinander verknüpft. Die beiden Größen Energieaufnahme und -verbrauch spielen eine wesentliche Rolle. Aus ihnen errechnet sich die Energiebilanz. Ist diese Bilanz über einen längeren Zeitraum auch nur gering positiv, führt dies zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Es zeigt sich, dass Kinder und Jugendliche heutzutage im Unterschied zu Probanden aus den 1980er Jahren niedrigere Aktivitäts-Level und eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit aufweisen (Wabitsch et al. 2004⁷⁸). Jeder vierte Junge und nur jedes sechste Mädchen gehen an den meisten Tagen der Woche einer körperlich-sportlichen Aktivität nach. Die KIGGS-Studie konnte außerdem zeigen, dass jedes achte Kind in Deutschland überhaupt keinen Sport treibt (Lampert et al. 2007⁴¹). Die positive Energiebilanz in der heutigen Zeit scheint dementsprechend auch zu großen Teilen dem Bewegungsmangel geschuldet zu sein. Einen weiteren wesentlichen Einfluss auf das

Körpergewicht haben die Ernährungsgewohnheiten. In früheren Zeiten waren die Jäger und Sammler darauf angewiesen, möglichst viel Energie in Form von Körperfett für Zeiten der Nahrungskarenz zu speichern. Entsprechend waren auch das Genom und der Metabolismus darauf ausgerichtet und haben sich bis in die heutige Zeit diesbezüglich nur geringfügig verändert. In der modernen Zeit sind die Menschen in vielen Ländern der Welt jedoch mit einer permanenten Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln konfrontiert. Des Weiteren trägt der Trend zum vermehrten Konsum von Nahrungsmitteln mit hoher Energiedichte und hoher glykämischer Last (z.B. Fast-Food) dazu bei, dass große Kalorienmengen in kurzer Zeit aufgenommen werden und so das Sättigungsgefühl verspätet eintritt und auch nur kürzer anhält (Wabitsch et al. 2004⁷⁷). Auch der weit verbreitete regelmäßige Verzehr von zuckerhaltigen Softdrinks hat einen Einfluss auf die Entstehung der Adipositas. So konnte bei Schulkindern nachgewiesen werden, dass das Risiko für die Entwicklung einer Adipositas bei einem zusätzlichen Verzehr von täglich einer Dose gezuckerter Softdrinks im Laufe von 1,5 Jahren um 60% steigt (Ludwig et al. 2001⁴³). Bedenklich ist hier die Entwicklung in den USA, wo Kinder und Jugendliche mittlerweile 10% ihres täglichen Energiebedarfs über den Konsum von Soft-Drinks decken. Ebenfalls die steigende Auflösung traditioneller Mahlzeitenstrukturen innerhalb der Familie führt zu einem vermehrten Außer-Haus-Verzehr, bei dem im Vergleich vermehrt energie- und fettreichere Mahlzeiten konsumiert werden (Wabitsch et al. 2004⁷⁷). Weitere wichtige Einflussfaktoren stellen die Psyche und die Umstände, die auf sie einwirken, dar. Manche Kinder und Jugendliche, die in zerrütteten Familienverhältnissen leben, vernachlässigt werden oder unter Angst- und Spannungszuständen leiden, neigen verstärkt dazu, aus Frust zu essen. Da aber auch die Adipositas an sich negative psychosoziale Auswirkungen auf Betroffene hat, befinden sich Erkrankte nicht selten in einem Teufelskreis, der sie unter anderem in die soziale Isolation drängt (Wabitsch 2000⁷²). In der heutigen Zeit wird durch die Möglichkeiten der besseren und schnelleren Gen-Analysen immer deutlicher, dass auch die genetische Disposition einen wesentlichen Anteil an der Entstehung der Adipositas hat. In groß angelegten Studien werden immer mehr Genmutationen erforscht, die einen Einfluss auf Stoffwechsellvorgänge und in der Folge auf die Gewichtsregulation haben (Bray et al. 2009⁶). Fettleibigkeit zeigt sich außerdem auch als Komorbidität von Erkrankungen infolge von Genmutationen wie zum Beispiel dem Down-Syndrom (Hill et al. 2013²⁴) oder dem Prader-Willi-Syndrom (Driscoll et al. 1998¹³), wobei nur ein sehr geringer Anteil adipöser Personen unter diesen Krankheiten leidet.

1.1.3 Folgen der Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Das Spektrum der Folgeerkrankungen der Adipositas ist sehr breit und beeinflusst sowohl die psychische als auch die körperliche Gesundheit der Betroffenen. Längsschnittstudien zeigen, dass bei Menschen, die schon in frühen Lebensjahren an der Fettsucht erkranken, eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass diese auch im Erwachsenenalter an Übergewicht und den entsprechenden Komorbiditäten leiden werden (Srinivasan et al. 1996⁶⁷; Wang et al. 2008⁷⁹). Die übermäßige Zunahme des Körperfettgewebes kann zur Abnahme der Insulinsensitivität führen. Wenn der Körper aufgrund dieser Insulinresistenz immer mehr Insulin benötigt, um die im Blut befindliche Menge an Glukose zu verstoffwechseln, können die β -Zellen des Pankreas diesen gesteigerten Bedarf auf Dauer nicht mehr decken. Es kommt konsekutiv zur Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 2, der weitere Folgeerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, Apoplex, Nierenfunktionsstörung, Retinopathie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit mit sich bringen kann. Der Diabetes mellitus Typ 2 tritt bei schwer adipösen Erwachsenen im Vergleich zu schlanken

Erwachsenen 90mal häufiger auf (Wabitsch et al. 2004⁷⁵). Auch die negativen Auswirkungen der Adipositas auf das Lipidprofil (Triglyzeride↑, Gesamtcholesterin↑, HDL-Cholesterin↓, LDL-Cholesterin↑) und die Erhöhung des Blutdruckes wirken sich unvorteilhaft auf das kardiovaskuläre Risikoprofil aus. Des Weiteren werden durch starkes Übergewicht die Ausbildung einer Steatosis hepatis sowie die Entwicklung von gastroösophagealem Reflux und Gallensteinen begünstigt (Koebnick et al. 2011³⁵, Koebnick et al. 2012³⁶, Wabitsch et al. 2004⁷⁴). Durch die gewichtsbedingte Mehrbelastung des Bewegungsapparates und die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels ist die Krankheit Adipositas schon bei Kindern und Jugendlichen mit orthopädischen Folgeerscheinungen vergesellschaftet. Zu den relevanten orthopädischen Komplikationen zählen zum Beispiel das Genu valgum, die Tibia vara (Morbus Blount) und die besonders schwerwiegende Epiphysiolysis capitis femoris, aus der sich im Verlauf frühzeitig eine Coxarthrose entwickeln kann. Der Morbus Blount und das Genu valgum verändern die Geometrie des Beines und seiner Gelenke und können zur frühen Ausbildung einer Gonarthrose führen (Wabitsch 2000⁷²). Erkrankungen des Bewegungsapparates hindern die Betroffenen wiederum an der Ausübung sportlicher Tätigkeiten. Auch hier kann ein Teufelskreis entstehen. Ein weiteres und äußerst wichtiges Feld an Komorbiditäten der Adipositas sind die psychiatrischen Störungen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen und Adipositas festgestellt werden. Jedoch ist das Ursache-Wirkungs-Prinzip bei der Suche, welche Krankheit die andere bedingt noch nicht vollständig geklärt. Oft leiden die Betroffenen unter der Stigmatisierung durch ihre Mitmenschen und die Gesellschaft. Häufig werden übergewichtige Kinder schon im Kindergarten und in der Grundschule gehänselt und aufgrund ihrer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit bei sportlichen Aktivitäten von ihren Mitschülern ausgegrenzt. Ebenso werden übergewichtigen Menschen eher Attribute wie soziale Inkompetenz, niedrigere Intelligenz und verminderte Attraktivität zugewiesen. Dies kann sie in die Isolation treiben und später auch die Partnersuche und -schaft erschweren. Diese Umstände lösen bei den Betroffenen oftmals eine Selbstwertproblematik aus, die mit steigendem Alter deutlich zunehmen und weitere psychosoziale Probleme provozieren kann. Besonders Angsterkrankungen und Depressionen, aber auch die Sanktionen durch die Umwelt bessern sich im Allgemeinen nach einer Gewichtsreduktion, wie in mehreren Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (Wabitsch et al. 2004⁷³).

1.2 Einfluss der Genetik auf die Entstehung der Adipositas

Eine große Zahl an Studien demonstriert den wesentlichen Einfluss der Genetik auf die Entwicklung und das Ausmaß der Adipositas. Bei leiblichen Nachkommen ist die positive Korrelation zwischen dem Übergewicht der Eltern und ihrer Kinder sehr viel stärker ausgeprägt als bei adoptierten Kindern. In Zwillingsstudien hat sich gezeigt, dass der Effekt der Genetik auf die Entstehung der Adipositas wesentlich bedeutender ist als der Einfluss der Umweltfaktoren (Silventoinen et al. 2010⁶⁶). Es konnten etwa 50% der Varianz des BMI auf genetische Faktoren zurückgeführt werden (Hebebrand et al. 2013²³). Theoretisch hat jedes Gen, das die Energieaufnahme beziehungsweise den Energieverbrauch sowie den Stoffwechsel direkt oder indirekt reguliert, einen Einfluss auf die Ätiologie und Pathogenese der Adipositas. Da jedoch der Effekt einzelner Gene auf die Gewichtsregulierung häufig äußerst gering ist, kann dieser nur unter Berücksichtigung großer Kollektive beurteilt werden. Eine wesentliche Rolle beim Krankheitsprozess spielen außerdem Gen-Gen- sowie Gen-Umweltinteraktionen, zu deren Analyse an großen Kohorten hochkomplexe Modelle, die den Anforderungen an statistische Tests genügen müssen, notwendig sind (Wabitsch et al. 2004⁷⁶). Es ist auch diesem Umstand geschuldet, dass hierzu auf molekularer Ebene

bislang sehr wenig bekannt ist. Gegenstand aktueller Forschung und auch der vorliegenden Arbeit ist der Einfluss von einzelnen Genvarianten auf die Ausprägung von quantitativen phänotypischen Merkmalen. Hierzu gehören auch die Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. single nucleotide polymorphism = SNP), bei denen es sich um Variationen einzelner Basenpaare auf dem DNA-Strang handelt, die je nach Ort der Mutation unterschiedliche direkte beziehungsweise indirekte Auswirkungen auf die Synthese von Proteinen und in der Folge zum Beispiel auf den Metabolismus haben können. Hebebrand et al. haben in einer Meta-Analyse von genomweiten Assoziationsstudien etwa 30 häufig vorkommende Genvarianten identifiziert, welche einen Einfluss auf das Körpergewicht haben, wobei der Einfluss einzelner Gene relativ gering war (Hebebrand et al. 2013²³). Von relevanter Bedeutung ist auch, dass die Genetik nicht nur einen Einfluss auf die Ausbildung der Adipositas, sondern auch auf die Reaktion des Körpers auf Stimuli wie zum Beispiel sportliche Aktivität oder eine Ernährungsumstellung und in der Konsequenz auf die Fähigkeit zur Gewichtsreduktion hat. Im Rahmen der HERITAGE-Studie (HEalth, RIsk factors, exercise Training And GENetics) wurden insgesamt 675 Teilnehmer untersucht. Die Probanden nahmen an einem standardisierten 20-wöchigen Trainingsprogramm teil, wobei unter anderem der genetische Einfluss auf die jeweiligen Veränderungen hin untersucht wurde. Es wurden zahlreiche genetische Marker identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf die trainingsbedingte Änderung entsprechender Parameter haben (Bouchard et al. 1995⁵; Hagberg 2011²¹).

1.3 Untersuchte Kandidatengene

Bei der Adipositas handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Auch in Bezug auf die genetische Grundlage der Adipositas ist es zwischenzeitlich gesichert, dass viele unterschiedliche Gene an der Entstehung und Ausprägung der Adipositas beteiligt sind (Mutch et al. 2006⁴⁸). In den letzten Jahren wurden immer weitere Gene, die mit der Adipositas in Zusammenhang stehen, erforscht, sodass mittlerweile große Listen, wie die human obesity gene map (Rankinen et al. 2006⁵⁸) mit Angabe von Genen beziehungsweise deren Mutationen und ihren Auswirkungen auf den Metabolismus existieren. Für die vorliegende Arbeit wurden SNPs des UCP2 (mitochondrial uncoupling protein)-Genes und des FTO (fat mass and obesity associated)-Genes in Bezug auf Adipositas-assoziierte Blutparameter, BMI-SDS und maximale relative Leistungsfähigkeit untersucht. Diese Parameter wurden zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes sowie nach Abschluss der Therapie erhoben. Somit erfolgte eine Untersuchung im Querschnitt sowie der Veränderung der Parameter im Längsschnitt. Beim UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 wird die Base Cytosin in der Promotor-Region durch Thymin ersetzt. Der SNP rs7206010 ist der Austausch der Base Adenin gegen Guanin in einem Intron des FTO-Gens.

1.3.1 UCP2 - mitochondrial uncoupling protein 2

Die Gruppe der mitochondrial entkoppelnden Proteine umfasst mehrere Typen, wobei die mit der größten Relevanz für die Adipositas UCP1, UCP2, und UCP3 sind. Das wohl am meisten beforschte unter diesen ist UCP1, das auch Thermogenin genannt wird, und um 1978 entdeckt wurde (Nicholls et al. 1978⁵¹). Es findet sich vor allem im braunen Fettgewebe von Säuglingen und Kleinkindern und dient der zitterfreien Thermogenese, um diese kleinen Individuen vor Unterkühlung zu schützen. Die Wärme wird hierbei durch die Entkopplung der Atmungskette von der Adenosintriphosphat-Synthese in den Mitochondrien erzeugt. Thermogenin lagert sich dazu als Ionenkanal in die innere Membran des Mitochondriums ein und ermöglicht so, auf einem zweiten Weg an der ATP-Synthase vorbei einen Wiedereintritt

von Elektronen vom Membranzwischenraum in die mitochondriale Matrix. Die zitterfreie Thermogenese wird durch Besetzung von β - und α -Adrenorezeptoren mit Noradrenalin an der Oberfläche der braunen Adipozyten reguliert (Cannon et al. 2004⁷). Im Gegensatz zum UCP1, das in den Mitochondrien des braunen Fettgewebes vorkommt, wird UCP2 in vielen unterschiedlichen Körpergeweben exprimiert. Die Aminosäuresequenz des UCP2 ist zu 72% mit der des Thermogenin identisch. So sind beide Proteine strukturverwandt (Rousset et al. 2004⁶²). UCP2, das ebenso wie UCP1 in die inneren Membran der Mitochondrien integriert wird und eine Verbindung zwischen Membranzwischenraum und mitochondrialer Matrix erzeugt, übernimmt im Stoffwechsel wichtige Aufgaben. Jedoch sind viele Funktionen dieses Proteins noch nicht hinreichend geklärt. Es ist unter anderem mit der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (engl. reaktive oxygen species = ROS), die für den Organismus schädlich sind, verknüpft. Im Tiermodell konnte an UCP2-knockout-Mäusen gezeigt werden, dass bei Nicht-Expression des UCP2 eine permanente Anhäufung von ROS mit entsprechenden körperlichen Reaktionen auf den oxidativen Stress stattfindet. Dieser wiederum ist mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert, sodass auch von einer neuroprotektiven Funktion des UCP2 ausgegangen wird. Von wichtiger Bedeutung für die vorliegende Arbeit ist, dass bei UCP2-knockout-Mäusen eine gestörte Glukose-stimulierte Insulin-Sekretion nachgewiesen werden konnte (Pi et al. 2009⁵⁶). Die erhöhte Glukose-stimulierte Insulin-Sekretion wurde auf das Fehlen von UCP2 in den β -Zellen des Pankreas zurückgeführt (Dalgaard 2011¹¹). Von großer Relevanz für die Entstehung und Therapie der Adipositas ist die Tatsache, dass UCP2 außerdem mit der Regulation des Körpergewichtes und des Energiehaushaltes sowie der Thermoregulation assoziiert ist (Fleury et al. 1997¹⁴). Polymorphismen des UCP2-Gens stehen auch in Zusammenhang mit den Krankheiten Adipositas und Diabetes mellitus (Jia et al. 2009²⁹; Martinez-Hervas et al. 2012⁴⁴; Sesti et al. 2003⁶⁵). Das menschliche Gen für UCP2 befindet sich auf dem Chromosom 11q13, ist 3.369 Basenpaare lang und enthält 8 Exons sowie 7 Introns. UCP2 hat eine Größe von 33kDa und besteht aus 309 Aminosäuren (Lentes et al. 1999⁴²). Bei dem in dieser Arbeit untersuchten SNP rs659366 handelt es sich um den Austausch der Base Cytosin gegen Thymin in der Promotor-Region des UCP2-Genes. Durch diesen Austausch kommt es zu einer verstärkten Transkriptionsaktivität, welche erhöhte mRNA-Level zur Folge hat (Sesti et al. 2003⁶⁵). Die physiologische Bedeutung dieses Polymorphismus wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist, dass bisher viel über die Assoziation des SNP rs659366 mit Auswirkung auf den Metabolismus zu einem bestimmten Zeitpunkt im Sinne von Querschnittsstudien geforscht wurde. Über die Auswirkungen des Polymorphismus auf die Veränderung von Adipositas- und Diabetes mellitus-assoziierten Parametern während einer Therapieintervention im Längsschnitt ist jedoch relativ wenig bekannt. In der Literatur wird dieser SNP oft als Austausch von Guanin gegen Adenin beschrieben. Bei den Basen Cytosin und Guanin sowie Thymin und Adenin handelt es sich um komplementäre Basen. In diesen Fällen, in denen der Austausch von Guanin gegen Adenin beschrieben wird, wird der Gegenstrang zur Sequenzierung herangezogen. Für die vorliegende Arbeit wurde für den SNP der Basentausch auf dem Vorwärts-Strang (Cytosin gegen Thymin) herangezogen. Dies hat jedoch auf die Ergebnisse der Auswertung keine Auswirkung.

1.3.2 FTO - fat mass and obesity associated protein

Die Abkürzung FTO erhielt das Gen, nachdem am Mausmodell herausgefunden wurde, dass dessen Deletion zur einer Fusionierung der Zehen (engl. fused toes) bei den Versuchstieren führte (Peters et al. 1999⁵⁵). Das FTO-Gen, das auch Alpha-ketoglutarate-dependent

dioxygenase FTO-Gen genannt wird, und seine Polymorphismen haben einen hohen Stellenwert bei der genetischen Erforschung der Adipositas und ihrer Komorbiditäten. Das FTO gehört zur Familie der AlkB-Proteine, deren Funktionsspektrum die Reparatur beschädigter DNA und RNA durch Demethylierung N-methylierter DNA- und RNA-Basen umfasst. Bei in-vitro-Untersuchungen zeigte FTO starke enzymatische Aktivität bei der oxidativen Demethylierung von N6-Methyladenosin-Residuen der RNA. Die Funktion von N6-Methyladenosin ist weitestgehend unbekannt. Es wird jedoch ein Einfluss auf die Prozessierung von mRNA und bei deren Export aus dem Nukleus ins Zytoplasma der Zelle vermutet (Jia et al. 2011²⁸). Die Polymorphismen des FTO-Genes zählen zu den am meisten untersuchten im Bereich der genetischen Adipositas-Forschung. Bei genomweiten Assoziationsstudien wurden verschiedene SNPs des FTO-Genes mit Risikoallelen für diverse Erkrankungen identifiziert. So konnte zum Beispiel in einer Studie an 38.759 europäischen Probanden ein Risikoallel des FTO-Genes identifiziert werden, das einen starken Zusammenhang mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 aufwies. Homozygote Träger des Risikoallels wogen im Vergleich zu Nicht-Trägern im Durchschnitt etwa 3 kg mehr und hatten eine 1,67 erhöhte Wahrscheinlichkeit an Adipositas zu erkranken. Der Gewichtsunterschied erklärte sich durch eine höhere Körperfett-Masse. Dieser Zusammenhang konnte bei Probanden ab dem 8. Lebensjahr festgestellt werden (Frayling et al. 2007¹⁵). Eine weitere Studie an 17.037 Europäern zeigte eine Verknüpfung des A-Allels des SNP rs9939609 des FTO-Genes mit höheren Nüchtern-Werten von Insulin, Glukose und Triglyzeriden sowie verringerten HDL-Cholesterin-Werten (Freathy et al. 2008¹⁶). Diese Veränderungen begünstigen die Entstehung von Diabetes mellitus, Arteriosklerose, eines Apoplex, Nierenversagen, Adipositas und weiteren Folgeerkrankungen. Weitere Studien zeigten auch ein Zusammenhang von Risikoallelen des FTO-Genes mit dem Auftreten der Alzheimer-Krankheit (Keller et al. 2011³¹). Das menschliche FTO-Gen befindet sich auf dem Chromosom 16q12.2, umfasst 417979 Basen und enthält 9 Exons (Stratigopoulos et al. 2008⁶⁸). Das translatierte FTO-Protein hat eine Länge von 505 Aminosäuren und eine Größe von 58kDa (UniProt Knowledgebase 2013⁶⁹). Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNP rs7206010 kommt es innerhalb eines Introns des FTO-Genes zum Austausch von Adenin gegen Guanin. Zusammenhänge dieses SNP mit den Krankheitsbildern Adipositas und Diabetes mellitus sowie deren therapiebedingten Veränderungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Markergenen, die mit der Krankheit Adipositas und ihren Komorbiditäten assoziiert sind, auf das Ergebnis einer kontrollierten Lebensstilintervention bei stationär behandelten adipösen Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Die Interventionsmaßnahmen, wie Ernährungsumstellung mit reduzierter Kalorienaufnahme und sportliche Aktivitäten, waren durch kontrollierte Bedingungen im Rahmen des stationären Therapieaufenthaltes in der Klinik Schönsicht weitgehend standardisiert. Das UCP2-Gen und das FTO-Gen mit den untersuchten SNPs rs659366 und rs7206010 haben einen relevanten Bezug zum Krankheitsbild Adipositas, der in diversen Studien beschrieben wurde (siehe 1.3). Es ist jedoch wenig über den Zusammenhang der Markergene mit den Effekten einer kontrollierten Lebensstilintervention beschrieben. In dieser Arbeit sollten Allele der Markergene identifiziert werden, die das Ergebnis der Intervention signifikant beeinflussen. Die Erkenntnisse aus dieser Studie könnten unter anderem zur Therapieoptimierung genutzt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In Zusammenarbeit mit der Klinik Schönsicht Berchtesgaden wurden übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 19 Jahren behandelt und untersucht. Dazu wurden bei Therapiebeginn (= Visit 1) und nach einem definierten Zeitraum (4 oder 6 Wochen) (= Visit 2) folgende Daten erfasst:

- Anthropometrie
- Biochemische Daten
- Relative Leistungsfähigkeit mittels Fahrradergometrie
- Genetische Daten (nur bei Visit 1)

Die zweizeitige Erhebung dieser Daten ermöglichte es, die Veränderung der Parameter im Längsschnitt während der Therapie zu beurteilen.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 8 und 19 Jahren
- Ärztliche Überweisung an die Klinik Schönsicht zur Behandlung der Adipositas
- Mindestens 4-wöchiges Therapieprogramm
- Einwilligung in eine Nachbeobachtung (follow-up) im Rahmen der LOGIC-Studie
- Vorliegen der Einverständniserklärung des Studienteilnehmers und seiner Erziehungsberechtigten (bei Minderjährigen)

Ausschlusskriterien:

- Sekundäre Adipositas
- Bestimmte endokrinologische Grunderkrankungen, die zu einer sekundären Adipositas führen können (z.B. Hypothyreose)
- Erbkrankheiten, die die Adipositas-Entwicklung beeinflussen (z.B. Prader-Willi-Syndrom)
- Vorzeitiger Abbruch der stationären Maßnahme, der eine Aufenthaltsdauer von < 4 Wochen zur Folge hat

2.1.2 Stationäre Therapie

Das stationäre Therapieprogramm verlief für die Teilnehmer standardisiert und zielte auf eine Änderung des Ernährungsverhaltens sowie eine Steigerung der körperlichen Aktivität ab. Des Weiteren wurden die Teilnehmer psychologisch betreut. Das Therapieprogramm orientiert sich an den Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter 2008³).

2.1.2.1 Ernährung

Während des Aufenthaltes in der Klinik Schönsicht erhielten die Kinder und Jugendlichen eine abwechslungsreiche, ausgewogene und kalorienreduzierte Mischkost (ca. 1250 – 1800 kcal/Tag, abhängig von Körpergröße und Geschlecht). Das Ernährungsverhalten wurde in entsprechenden regelmäßig stattfindenden Verhaltenstrainings und Diät-Kochkursen weiter

optimiert. Zusätzlich wurde den Teilnehmern Wissen über ihre Krankheit und entsprechende Therapiemöglichkeiten vermittelt.

2.1.2.2 Körperliche Aktivität

Zu den wesentlichen Pfeilern des Therapieprogrammes gehörte die regelmäßige körperliche Aktivität, die in Tabelle 2 subsummiert ist:

Aktivität	Dauer	Häufigkeit pro Woche
Gruppensport	45-90 min	1x
Therapiesport	60 min	2x
Schwimmen	50 min	1x
Haltungsgymnastik	45 min	1x
Geführte Wanderung	180 min	1x

Tabelle 2: Wöchentliches Sport- und Fitnessprogramm während des stationären Aufenthaltes

2.1.2.3 Ziele des Therapieprogramms

Das vielseitige Behandlungsprogramm hatte das Ziel einer nachhaltigen Gewichtsreduktion und Verbesserung des Gesundheitszustandes durch Einflussnahme auf Ernährung und körperliche Aktivität. Hierdurch soll auch das Auftreten von Komorbiditäten der Adipositas wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2 oder arterielle Hypertonie vermindert beziehungsweise verhindert werden. Des Weiteren erfuhren die Teilnehmer eine psychologische Betreuung, die ihnen half, Motivation zur Gewichtsreduzierung aufzubauen, Problembewältigungsstrategien zu entwickeln und das Selbstwertgefühl zu steigern. Die Aufrechterhaltung des Ernährungs- und Gesundheitsbewusstseins über den stationären Therapieaufenthalt hinaus wurde durch Diät-Kochkurse und Essverhaltenstrainings zusätzlich gestärkt. Bei diesen Kursen erlernten die Kinder und Jugendlichen die Zubereitung kalorienreduzierter und gesunder Speisen aus ausgewählten Nahrungsmitteln und die sinnvolle Verteilung der Mahlzeiten über den Tag hinweg. Durch das vermittelte Wissen und die Verhaltenstrainings sollte sichergestellt werden, dass die Teilnehmer auch zukünftig nach der stationären Therapieintervention einen Fokus auf ihre Ernährung und körperliche Aktivität richten und den gesundheitsbewussten Lebensstil langfristig weiterführen.

2.2 Zielparameter

Zu Beginn der stationären Therapie (= Visit1) und gegen deren Ende wurden Körpergröße und -gewicht, leistungsdiagnostische sowie biochemische Daten erhoben. Der Termin der Ausgangsuntersuchung (= Visit 2) richtete sich nach der Aufenthaltsdauer der Probanden. Bei Teilnehmern, deren Aufenthaltsdauer weniger als 6 Wochen betrug, wurden die Daten nach 4 Wochen erhoben. Bei allen Probanden mit einer Therapiedauer von 6 Wochen und länger erfolgte die Erhebung nach 6 Wochen. Eine genaue Übersicht der erhobenen und für diese Arbeit relevanten Daten findet sich in Tabelle 3.

Erhebung	Parameter
Anthropometrische Daten	Körpergröße, Körpergewicht
Biochemische Daten	Genotyp (nur bei Visit 1), Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Glukose, Insulin
Leistungsdiagnostische Daten	Maximale Leistung in Watt bei der Fahrradergometrie

Tabelle 3: Bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung erhobene Parameter

2.3 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 371 übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen zusammen, die im Zeitraum vom Januar 2006 bis Juni 2008 im Rahmen der LOGIC (long-term effects of lifestyle intervention in obesity and genetic influence in children)-Studie unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.1.1) bei ihrer Ankunft in der Rehabilitationsklinik Schönsicht rekrutiert wurden. Davon waren 148 Probanden (39,9%) männlich und 223 (60,1%) weiblich. Das durchschnittliche Lebensalter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt des Einschlusses betrug $13,3 \pm 2,3$ Jahre. Aufgrund einzelner fehlender Messwerte konnten die untersuchten Parameter nicht bei allen 371 Probanden im Zusammenhang mit den Genotypen und im Vorher-Nachher-Vergleich betrachtet werden. In Tabelle 4 sind die studienrelevanten Phänotypen mit Standardabweichung nach Geschlecht aufgeteilt und im Gesamtkollektiv bei der Eingangsuntersuchung Visit 1 aufgeführt.

	männlich	weiblich	Gesamt
Alter [Jahre]	$13,1 \pm 2,4$	$13,4 \pm 2,2$	$13,3 \pm 2,3$
BMI-SDS	$2,67 \pm 0,46$	$2,82 \pm 0,55$	$2,76 \pm 0,52$
HOMA-IR	$1,77 \pm 1,11$	$2,22 \pm 1,27$	$2,04 \pm 1,23$
Triglyzeride [mg/dl]	$60,1 \pm 24,3$	$66,0 \pm 25,1$	$63,7 \pm 24,9$
Gesamtcholesterin [mg/dl]	$161,4 \pm 34,0$	$153,7 \pm 29,0$	$156,8 \pm 31,3$
HDL [mg/dl]	$50,4 \pm 13,2$	$50,8 \pm 12,2$	$50,7 \pm 12,6$
LDL [mg/dl]	$108,1 \pm 35,5$	$99,8 \pm 31,1$	$103,1 \pm 33,1$
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg]	$1,76 \pm 0,45$	$1,62 \pm 0,34$	$1,68 \pm 0,40$

Tabelle 4: Phänotypische Werte bei der Eingangsuntersuchung

2.4 Körperliche und leistungsdiagnostische Untersuchung

2.4.1 Anthropometrie

Die Erhebung der anthropometrischen Daten erfolgte gleich nach Ankunft der Probanden im Rahmen der Eingangsuntersuchung Visit 1 und bei der Ausgangsuntersuchung Visit 2 nach 4 beziehungsweise 6 Wochen. Die Größe wurde mittels eines starren Stadiometers barfuß, im aufrechten Stand, mit geradem Kopf und an die Wand gestellten Fersen auf 0,5 cm genau und das Körpergewicht in Unterwäsche auf 0,1 kg genau (Tanita BC-420 P MA Profi Analysewaage, Tanita Europe B.V., Niederlande) bestimmt. Auf Basis dieser Daten wurde der BMI-SDS anhand der Referenzstichprobe (Kromeyer-Hauschild K et al. 2001³⁸) errechnet. Zur Berechnung wurde die LMS-Methode nach Cole (1990⁸) mit folgender Formel verwendet:

$$\text{BMI-SDS}_{\text{LMS}} = \frac{[\text{BMI}/M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

Hierbei ist der BMI der Individualwert des Probanden. $L(t)$, $M(t)$ und $S(t)$ stellen die drei entsprechenden Parameter für das Alter und das Geschlecht des Probanden dar: die Box-Cox-Powertransformation ($\text{Lambda}=L$), der Median (M) und der Variationskoeffizient

(Sigma=S). Durch die Verwendung des BMI-SDS ließen sich Probanden unterschiedlichen Alters und Geschlechts bezüglich ihres Körpergewichts einfacher vergleichen. Die Vergleichbarkeit war ebenso bei Patienten mit starkem Übergewicht (> 99,5. Perzentile) gegeben.

2.4.2 Leistungsdiagnostik

Zur Bestimmung der relativen körperlichen Leistungsfähigkeit wurde 1 bis 2 Tage nach der Anreise und nach 4 beziehungsweise 6 Wochen stationärem Therapieaufenthalt eine Fahrradergometrie auf dem Ergometer Jaeger ERGOSTEST ER 900 (Schiller Medizintechnik GmbH, Feldkirchen b. München, Deutschland) durchgeführt. Die zwei-Minuten-Stufen des Tests wurden anhand des geschlechts-, alters- und körpergrößenspezifischen Sollgewichtes bestimmt, das durch Anwendung der Perzentilenkurven (Kromeyer-Hauschild K et al. 2001³⁸) ermittelt wurde. Eine Stufe entsprach der Hälfte des Sollgewichtes. Die Ergometrie wurde bis zur subjektiven Erschöpfung des Probanden durchgeführt, wobei die hierbei maximal erreichte Wattzahl durch das tatsächliche Gewicht des Teilnehmers dividiert wurde. Das Ergebnis entspricht der relativen Leistungsfähigkeit in Watt/Kilogramm Körpergewicht.

2.5 Blutentnahme, Blutparameterbestimmung und genetische Untersuchung

Die Blutentnahme erfolgte direkt nach dem Aufstehen am nüchternen Probanden jeweils am Montag nach der Anreise und nach 4 beziehungsweise 6 Wochen. Bei der Blutentnahme wurden nach Punktion einer Arm- oder Handrückenvene mittels einer Kanüle je zwei 8,5 ml Serum-Röhrchen, zwei 3 ml EDTA-Röhrchen und ein 4ml Glucose-Röhrchen aufgezogen. Im Anschluss wurde eines der beiden Serum-Röhrchen für 10 Minuten bei 90 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert (Hettich-Zentrifuge EBA 3 S Typ 2007, Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Deutschland), um das Vollblut in Serum und zelluläre Bestandteile zu separieren. Von dem Serum wurden mithilfe einer Pipette 4-mal je 500 µl abgezogen und auf vier Eppendorfhütchen verteilt. Diese wurden anschließend zusammen mit den zwei EDTA-Röhrchen bis zur weiteren Verwendung bei -85° Celsius in einer Tiefkühlbox (B35-85, FRYKA Kältetechnik GmbH, Esslingen am Neckar, Deutschland) aufbewahrt. Während des Transportes zwischen den einzelnen Standorten wurden die Blutproben in einer Styropor-Box auf Trockeneis gelagert. Die Bestimmung der unterschiedlichen Blutparameter wurde in einem Labor in Bad Reichenhall sowie in einem Labor des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. Die genetische Untersuchung erfolgte im Helmholtz-Zentrum München. Tabelle 5 zeigt einen Überblick über die Labore und die dort bestimmten Parameter.

Labor	Parameter
Labor Bad Reichenhall Dres.med. Bezold, Blendinger und Habermann	Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Glukose
Labor für molekulare kardiovaskuläre Epidemiologie und präventive Kardiologie, Universität Ulm, Klinik für Innere Medizin II	Insulin
Institut für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum München	Genotyp

Tabelle 5: Orte der Blutparameter-Bestimmung

Zur Abschätzung der Insulinresistenz wurde der HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) verwendet. Eine Insulinresistenz besteht bei Erwachsenen ab einem HOMA-IR > 2,5, wobei dieser Cutoff-Wert je nach Studie abhängig von mehreren Parametern wie zum Beispiel Geschlecht, Alter und Herkunftsland der Probanden variiert (Gayoso-Diz et al. 2013¹⁹). Eine analoge Übertragung auf Kinder und Jugendliche ist nicht möglich. Hier sind höhere Cutoff-Werte anzunehmen. Diese werden in der Literatur kritisch diskutiert. (Keskin et al. 2005³², Matthews et al. 1985⁴⁵). Der HOMA-IR wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukose} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] \times \text{Insulin} \left[\frac{\text{mIU}}{\text{l}} \right]}{405}$$

2.6 Materialien

2.6.1 Puffer, Lösungen, Reagenzien und Enzyme

2.6.1.1 DNA-Isolation

Bezeichnung	Inhaltsstoffe
Erythrozytenlysepuffer	NHCl (155 mM) KHCO ₃ (20 mM) Na ₂ EDTA (0,1 mM)
Natrium-Chlorid-EDTA-Puffer (SE-Puffer)	NaCl (75 mM) Na ₂ EDTA (25 mM)
Natrium-Chlorid-Lösung	NaCl (~ 6 M)
Trishydroxymethylaminomethan-EDTA-Puffer (TE-Puffer)	Tris/HCl (10 mM) EDTA (1 mM)
Natriumdodecylsulfat (engl. sodium dodecyl sulfate = SDS)	SDS (20 %)

Tabelle 6: Bezeichnung der für die DNA-Isolation verwendeten Chemikalien mit Angabe der Inhaltsstoffe und deren Konzentration

2.6.1.2 Agarose-Gelelektrophorese

Bezeichnung	Hersteller
6x DNA Loading Dye-Lösung	Fermentas, St. Leon-Rot, Deutschland
Agarose-Gel	Biozym Diagnostik GmbH, Oldendorf, Deutschland
Ethidiumbromid	Merck, Darmstadt, Deutschland
GeneRuler 100 bp DNA-Ladder plus	Fermentas, St. Leon-Rot, Deutschland
pUC Mix Marker Nr. 8	Fermentas, St. Leon-Rot, Deutschland
Tris-Borat-EDTA-Puffer (TBE)	Sigma-Aldrich, Osterode, Deutschland

Tabelle 7: Bezeichnung der für die Agarose-Gelelektrophorese verwendeten Produkte mit Angabe des Herstellers

2.6.1.3 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Bezeichnung	Hersteller
dNTP mix (25 mM)	Fermentas, St. Leon-Rot, Deutschland
MgCl ₂ (25mM) / Puffer mit MgCl ₂ (10x)	Qiagen, Hilden, Deutschland

Tabelle 8: Bezeichnung der für die Polymerase-Kettenreaktion verwendeten Produkte mit Angabe des Herstellers

2.6.1.4 Genotypisierung

Bezeichnung	Hersteller
3-point calibrant	Sequenom, Hamburg, Deutschland
SpectroClean™	Sequenom, Hamburg, Deutschland
iPLEX SAP buffer	Sequenom, Hamburg, Deutschland
iPLEX gold buffer	Sequenom, Hamburg, Deutschland
iPLEX termination mix	Sequenom, Hamburg, Deutschland

Tabelle 9: Bezeichnung der für die Genotypisierung verwendeten Produkte mit Angabe des Herstellers

2.6.1.5 Enzyme

Bezeichnung	Hersteller
Proteinase K (Nr. 124568)	Merck, Darmstadt, Deutschland
HotStar Taq DNA polymerase (5 U/μl)	Qiagen, Hilden, Deutschland
SAP (1 U/μl)	Sequenom, Hamburg, Deutschland
Thermosequenase	Amersham, Freiburg, Deutschland
iPlex Enzym	Sequenom, Hamburg, Deutschland

Tabelle 10: Bezeichnung der verwendeten Enzyme mit Angabe des Herstellers

2.6.1.6 Weitere Chemikalien

Bezeichnung	Hersteller
Water, LiChrosolu®	Merck, Darmstadt, Deutschland
Ficoll 400	AppliChem, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 11: Sonstige Chemikalien mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.6.2 Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Hersteller
Silizium-Chip, SpectroCHIP	Sequenom, Hamburg, Deutschland
Adhesive PCR film	ABgene, Epsom, England
Dimple Plate (384/6mg)	Sequenom, Hamburg, Deutschland
Eppendorf-Cup (1,5 ml)	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Falcon Tube (14 ml, 15 ml, 50 ml)	Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA
Microplate 96V	Roth, Karlsruhe, Deutschland
PCR 384 plate, Thermo-Fast®384	ABgene, Epsom, England
96 plate, Thermo-Fast®96	ABgene, Epsom, England
Pipetten-Spitzen	Molecular BioProducts, San Diego, USA Gilson, Lewis Center, USA STARLAB, Merenschwand, Schweiz Biozym Diagnostik GmbH, Oldendorf, Deutschland Axygen Scientific, Inc, Union City (CA), USA Rainin, Mettler-Toledo, Greifensee, Schweiz
Tape pads	Qiagen, Hilden, Deutschland

Tabelle 12: Verbrauchsmaterialien mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.7 Geräte

2.7.1 Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik

Bezeichnung	Hersteller
Tanita BC-420 P MA Profi Analysewaage	Tanita Europe B.V., Niederlande
Jaeger ERGOSTEST ER 900	Schiller Medizintechnik GmbH, Feldkirchen b. München, Deutschland

Tabelle 13: Geräte für die körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik

2.7.2 Gelelektrophorese

Bezeichnung	Hersteller
Dokumentations-System, UVT-40 M Transilluminator	Peqlab, Erlangen, Deutschland
Dokumentations-System, E.A.S.Y. 429 K Kamera	Herolab, Wiesloch, Deutschland
Gel device, gel combs	BIO-RAD, München, Deutschland
Gel tray, Sub-Cell®GT Sys	BIO-RAD, München, Deutschland
Gadget, Power-Pac 300	BIO-RAD, München, Deutschland
Mikrowellengerät, Micromaxx®	Medion, Essen, Deutschland
Mikrowellengerät, Privileg 8020	Privileg, Stuttgart, Deutschland
Inkubationsofen	Memmert, Schwabach, Deutschland

Tabelle 14: Geräte für die Gelelektrophorese mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.7.3 Zentrifugen

Bezeichnung	Hersteller
Hettich-Zentrifuge EBA 3 S Typ 2007	Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland
Mikrozentrifuge	NeoLab, Heidelberg, Deutschland
Sigma 2-16 / 2-5	Sigma, Osterode, Deutschland
Rotanta 46 RS / 460 RS	Hettich, Tuttlingen, Deutschland
Sigma 4K15	Sigma, Osterode, Deutschland

Tabelle 15: Zentrifugen mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.7.4 Pipetten, Pipettierroboter und Spotter

Bezeichnung	Hersteller
Pipetten	Eppendorf, Hamburg, Deutschland Gilson, Middleton (WI), USA STARLAB, Merenschwand, Schweiz Rainin, Mettler-Toledo, Greifensee, Schweiz
Serologische Pipetten	Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland
Multikanal-Pipetten	Brand, Wertheim, Deutschland Capp A/S, Odense, Dänemark
Multimek™ 96 automated 96 channel pipettor	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
Pipettierroboter Genesis RSP 150	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Pipettierroboter TeMo 96/384	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Multikanal-Pipettierroboter Aquarius™	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Nanodispenser, Mass ARRAY™ Nanodispenser	Sequenom, Hamburg, Deutschland

Tabelle 16: Pipetten, Pipettierroboter und Spotter mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.7.5 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Bezeichnung	Hersteller
DNA Engine Tetrad	MJ Research, jetzt Bio-RAD, München, Deutschland

Tabelle 17: Für die PCR verwendeter Thermocycler mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.7.6 Weitere Geräte

Bezeichnung	Hersteller
Tiefkühlbox B35-85	FRYKA Kältetechnik GmbH, Esslingen am Neckar, Deutschland
Vortex, MS2 Minishaker	IKA, Staufen, Deutschland
Eismaschine	Ziegra, Isernhagen, Deutschland
Massenspektrometer, Autoflex®	Sequenom / Bruker Daltonics, Hamburg / Bremen, Deutschland
Erlenmeyer Kolben	Schott Duran, Mainz, Deutschland
Waage 572 precision balance	Kern&Sohn, Balingen, Deutschland
Plattformschüttler Titramax 100	Heidolph, Darmstadt, Deutschland
Mixer Roto-Shake Genie®	Scientific Industries, New York, USA
Reinstwasser-System Milli-Q®	Millipore, Schwalbach, Deutschland
Photometer Genios®	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Thermomixer Comfort	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Nanodrop® ND-1000 Spectrophotometer	Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, USA
Nanodrop® ND-8000 Spectrophotometer	Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, USA

Tabelle 18: Sonstige Geräte mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.8 Software

Bezeichnung	Hersteller
Pipettier-Software Gemini 3.2	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Normalisation Worklist Maker	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Xfluor4	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Nanodispenser Software	Sequenom, Hamburg, Deutschland
Spectro Typer RT	Sequenom, Hamburg, Deutschland
Spectro DESIGNER	Sequenom, Hamburg, Deutschland
MassARRAY - Software, version 4.0	Sequenom, Hamburg, Deutschland
IBM® SPSS® Statistics für Windows Version 19	IBM, Armonk, USA
Microsoft® Office Excel® 2007	Microsoft, Redmond, USA
Microsoft® Office Word® 2007	Microsoft, Redmond, USA

Tabelle 19: Software mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller

2.9 Methoden

2.9.1 DNA-Isolation

Die DNA wurde nach einer leicht modifizierten Aussalz-Methode nach Miller et al. (Miller et al. 1988⁴⁶) aus gefrorenem EDTA-antikoaguliertem Blut präpariert. Dafür wurde dem aufgetauten Blut 30 ml Erythrozytenlysepuffer hinzugegeben. Im Anschluss konnten die nicht-lysierten Leukozyten mit intaktem Nukleus durch Zentrifugation bei 2500 U/min als Sediment vom Rest des Blutes getrennt werden. Im nächsten Schritt wurde der Überstand verworfen, zu den Leukozyten wurde eine Lösung aus 5 ml Natrium-Chlorid-EDTA-Puffer (SE-Puffer), 25 µl Proteinase K und 250 µl 20-prozentigem Natriumdodecylsulfat (SDS) hinzugegeben und die Proben wurden über den Zeitraum einer Nacht bei 55° Celsius inkubiert. Dadurch wurden die Leukozyten lysiert und die Proteinbestandteile der Lösung konnten nun durch Hinzugabe von 3 ml gesättigter Natrium-Chlorid-Lösung und 5 ml SDS-Puffer ausgefällt werden. Im Anschluss wurden die Proben auf dem Vortex kräftig geschüttelt und bei 3500 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde in 13 ml 100 prozentigem Isopropanol gelöst, woraufhin die DNA ausfiel. Der DNA-Pellet wurde nach einem Waschschrift mit 10 ml 70-prozentigem Ethyl-Alkohol und anschließender 45 minütiger Trocknung in 1,2 ml 0,1-fachem Trishydroxymethylaminomethan-EDTA-Puffer (TE-Puffer) aufgelöst. Die DNA-Proben wurden bis zur weiteren Verwendung bei 4° Celsius gelagert.

2.9.2 DNA-Qualitätskontrolle

2.9.2.1 DNA-Konzentrationsbestimmung

Die Konzentration der präparierten DNA wurde mittels Spektrophotometrie NanoDrop (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, USA) bestimmt. Hierzu machte man sich die Eigenschaft der DNA zunutze, dass diese UV-Licht mit einer Wellenlänge von 260 nm sehr stark absorbiert. Die Absorption einer Lösung, die doppelsträngige DNA mit einer Konzentration von 50 µg/ml enthält, ist bei einem Lichtweg von 1 cm gleich 1 OD (optische Dichte). Hieraus wurde die Konzentration der Proben wie folgt berechnet:

$$\text{DNA – Konzentration} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right] = \frac{(\text{OD } 260) \times (\text{Verdünnungsfaktor}) \times \left(\frac{50 \mu\text{g DNA}}{1 \text{ ml}} \right)}{(1 \text{ OD } 260 \text{ Einheit})}$$

Proteine haben ihr UV-Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 280 nm. Die Reinheit beziehungsweise Kontamination der Proben ließ sich durch das Verhältnis der Absorptionen bei 260 nm und 280 nm bestimmen. Bei einer Lösung, die reine DNA enthält, ist die OD 260 doppelt so groß wie die OD 280. Die verwendeten Proben mussten ein Verhältnis OD 260 / OD 280 von 1,70 bis 2,00 aufweisen.

2.9.2.2 Agarose-Gelelektrophorese

Sowohl nach der DNA-Isolation als auch nach der Polymerase-Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction = PCR) für iPlex Gold wurde zum Zwecke der Qualitätskontrolle eine Agarose-Gelelektrophorese durchgeführt. Durch die Gelelektrophorese wurde überprüft, welche Länge die in den Proben befindliche DNA aufweist, ob Verunreinigungen vorliegen und ob nach der PCR für iPlex Gold ausreichend DNA hergestellt wurde. Die Länge der DNA sollte nach der PCR für iPlex Gold um die 100 bp (Basenpaare) betragen. Sie wurde anhand von DNA-Leitern mit bekannter Fragment-Länge bestimmt. Kontaminationen der Proben konnten durch Negativ-Kontrollen festgestellt werden. Das 1,5-prozentige Agarose-

Gel wurde aus Agarose und TRIS-Borat-EDTA-Puffer (TBE Puffer) hergestellt. Die Lösung wurde in einem Mikrowellengerät erhitzt und anschließend wurde dem Gel zum Anfärben der Nukleinsäuren Ethidiumbromid zugegeben. Dann wurden die Proben zusammen mit 3 µl 6x DNA Loading Dye-Lösung in die Taschen des Gels eingefüllt und die 120-minütige Agarose-Gelelektrophorese mit einer anliegenden Spannung von 90 Volt wurde gestartet. Im Anschluss wurden die Proben mit der ebenfalls in eine weitere Geltasche eingefüllten standardisierten DNA-Leiter verglichen.

2.9.2.3 Amelogenin-Test

Als weitere Qualitätskontrolle wurde ein Amelogenin-Test durchgeführt. Das untersuchte Amelogenin-Gen ist ein Pseudo-Gen auf dem X-Chromosom, das einen Längenpolymorphismus zwischen den 2 Geschlechtern aufweist. Unter Verwendung folgender Primer bei der PCR: Vorwärts-Primer: CTGATGGTTGGCCTCAAGCCTGTG und Rückwärts-Primer: TAAAGAGATTCATTAAGTACTGACTG ergeben sich 2 in ihrer Länge unterschiedliche Produkte: 977 bp bei Frauen und 788 bp bei Männern. Somit konnte in der anschließenden Gelelektrophorese festgestellt werden, um welches Geschlecht des Probanden es sich bei der vorliegenden Probe handelte. Der Amelogenin-Test wurde nach standardisierten Protokollen durchgeführt und ermöglichte es, Fehler bei der DNA-Isolation, DNA-Amplifikation und Zuordnung nachzuweisen.

2.9.3 Genotypisierung

2.9.3.1 Polymerase-Kettenreaktion

Zur Genotypisierung wurde das System iPlex Gold der Firma Sequenom verwendet, das in der Lage ist, nach einer multiplexen PCR mehrere SNPs gleichzeitig zu identifizieren. Da für diese Studie 2 SNPs relevant sind, die DNA der Probanden allerdings an 136 Loci auf die Anwesenheit bestimmter SNPs untersucht wurde, wird im Folgenden der Prozess der gesamten Genotypisierung beschrieben. Hierbei beschränkt sich die Aufführung der verwendeten Primer auf diejenigen, die zur Identifizierung der 2 für diese Studie relevanten SNPs notwendig waren. Die PCR diente der Amplifikation von DNA und bestand aus mehreren Teilschritten. Zunächst wurde die Temperatur auf 94° Celsius erhöht. Hierdurch kam es zum Bruch der Wasserstoffbrücken zwischen den beiden DNA-Einzelsträngen. Somit wurde der Doppelstrang in zwei Einzelstränge aufgetrennt (= Denaturierung). Anschließend wurde die Temperatur auf 56° Celsius abgesenkt. Hierdurch banden die Primer an den Einzelsträngen (= Annealing). Primer sind Oligonukleotide und bestehen in der Regel aus 18 bis 25 Basenpaaren. Sie sind komplementär zu Abschnitten, die sich kurz vor und hinter der zu amplifizierenden Region befinden und umrahmen diesen Teil der DNA. Beim letzten Teilschritt der PCR wurde die Temperatur auf 72° Celsius angehoben. Dies entsprach der optimalen Arbeitstemperatur der thermostabilen Taq-Polymerase, die nun begann, am 3'-Ende des Primers komplementäre Basen an die DNA-Einzelstränge anzulagern (= Elongation). In der Folge entstanden DNA-Doppelstränge, welche den zu untersuchenden Abschnitt enthielten. Der nächste Zyklus begann wieder beim Annealing. Insgesamt wurden 45 solcher Zyklen durchgeführt, wobei die Zahl der Kopien entsprechend der Formel 2^n (n = Anzahl der Zyklen) mit der Zahl der Zyklen exponentiell anstieg. Nach den repetitiven Zyklen wurde ein finaler Elongationsschritt durchgeführt um sicherzustellen, dass eventuell vorhandene DNA-Einzelstränge zu DNA-Doppelsträngen komplettiert werden.

2.9.3.2 Pipettierung der DNA in 384-Loch-Mikrotiterplatten

Zum Nachweis der SNPs UCP2 rs659366 und FTO rs7206010 wurden zunächst 4 96-Loch-Mikrotiterplatten zu einer 384-Loch-Mikrotiterplatte verbunden. Im Anschluss wurden durch den Pipettierroboter TeMo (Tecan, Crailsheim, Deutschland) jeweils 5 µl Lösung (1 ng Probanden-DNA/µl) in ein Nöpfchen (engl. well) pipettiert. Die 384-Loch-Mikrotiterplatten trockneten über Nacht bei Raumtemperatur und lagerten im Anschluss bei 4° Celsius.

2.9.3.3 Polymerase-Chain-Reaction iPlex Gold

Die PCR wurde entsprechend dem iPlex Standard-Protokoll durchgeführt. Zunächst wurde der Master-Mix vom Pipettierroboter Genesis RSP 150 (Tecan, Crailsheim, Deutschland) angesetzt. Dessen Zusammensetzung ist in Tabelle 20 aufgeführt.

Reagenz	Konzentration	Volumen/well
PCR-Puffer (10x) mit MgCl ₂		0,625 µl
dNTP mix	25 µM	0,100 µl
MgCl ₂	25 µM	0,325 µl
Vorwärts-Primer-Mix	100 µM	0,005 µl pro Primer
Rückwärts-Primer-Mix	100 µM	0,005 µl pro Primer
HotStar-Taq DNA-Polymerase	5 U/µl	0,100 µl
Reinstwasser		Auffüllen bis 5 µl
Genomische DNA		5-10 ng/µl

Tabelle 20: Zusammensetzung des Master-Mix für PCR iPlex Gold

In Tabelle 21 sind die für die PCR verwendeten SNP-spezifischen Primer dargestellt. Der Primer-Mix enthielt mehrere Primer für weitere SNPs. Diese sind für die vorliegende Arbeit nicht relevant und werden deshalb nicht aufgeführt.

SNP	Forward Primer	Reverse Primer
UCP2 rs659366	ACG TTG GAT GAA ACG CAC GTG TTT GTC CCG	ACG TTG GAT GTT TAA TTG GCT GAC CCG TCC
FTO rs7206010	ACG TTG GAT GGC TCT TCT GCA GAG GAA ATG	ACG TTG GAT GCA CAC AGT CTG GTG AAA TGC

Tabelle 21: SNP-spezifische Primer für die PCR zur Amplifikation

Im nächsten Schritt wurde die PCR im Thermocycler DNA Engine Tetrad (MJ Research, jetzt Bio-RAD, München, Deutschland) nach folgendem Schema durchgeführt (siehe Tabelle 22):

PCR-Teilschritt	Temperatur [°C]	Zeit	Zyklen
Denaturierung	94	15 min	1x
Denaturierung	94	20 sek	45x
Annealing	56	30 sek	45x
Elongation	72	1 min	45x
Elongation	72	3 min	1x
Ende	20	bis zur Entnahme	

Tabelle 22: Zyklus-Programm für die PCR iPLEX Gold

2.9.3.4 SAP-Reaktion

Im Anschluss an die PCR wurde in jede Probe 85 µl SAP (Shrimp Alkaline Phosphatase)-Enzym-Lösung pipettiert, die die bei der PCR übrig gebliebenen dNTPs (Desoxyribonukleosidtriphosphate) durch Dephosphorylierung zu dNDPs (Desoxyribonukleosiddiphosphate) wandelte und somit inaktivierte. Die Dephosphorylierung der nicht verwendeten dNTPs verhinderte, dass bei der anschließenden Extensionsreaktion fälschlicherweise dNTPs anstatt ddNTPs (Didesoxyribonukleosidtriphosphate) eingebaut wurden, was unerwünschte Extensionsprodukte zu Folge gehabt hätte. So war gewährleistet, dass es bei der Primerextensionsreaktion mit ddNTPs zum Abbruch der DNA-Synthese und somit zu einer korrekten SNP-Detektion kommt. Dadurch konnten die Peaks aus der Massenanalyse richtig interpretiert werden. Die Pipettierung wurde vom Pipettierroboter Multimek™ 96 automated 96 channel pipettor (Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) durchgeführt. Die Zusammensetzung der SAP-Enzym-Lösung ist Tabelle 23 zu entnehmen.

Reagenz	Konzentration	Volumen/well
Reinstwasser		1,53 µl
iPLEX SAP buffer (10x)		0,17 µl
SAP-Enzym	1 U/µl	0,30 µl

Tabelle 23: Zusammensetzung der für die SAP-Reaktion verwendeten Lösung

Die Phosphatase in der SAP-Enzym-Lösung wurde nach folgendem standardisiertem Schema im Thermocycler DNA Engine Tetrad (MJ Research, jetzt Bio-RAD, München, Deutschland) aktiviert und anschließend inaktiviert (siehe Tabelle 24):

Teilschritt der SAP-Reaktion	Temperatur [°C]	Zeit
Aktivierung	37	40 min
Inaktivierung	85	5 min
Ende	20	bis zur Entnahme

Tabelle 24: Temperatur-Programm für die SAP-Reaktion

2.9.3.5 Primerextensionsreaktion mit ddNTPs

Anschließend wurden die PCR-Produkte als Vorlage für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs, die auf dem Prinzip der Abbruchreaktion nach Sanger beruht, verwendet. Hierfür wurden zu der amplifizierten DNA mit den gesuchten SNPs Primer, die direkt vor dem SNP binden, und ddNTPs hinzugegeben. DNTPs verfügen am Kohlenstoffatom C3 der Desoxyribose über eine Hydroxygruppe (3'-OH-Gruppe), die bei der Synthese von DNA als Kontaktstelle für das Phosphat des nächsten dNTP dient. Dadurch entsteht eine 3'-5'-Phosphodiesterbindung. Da bei den ddNTPs diese Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom C3 fehlt, kommt es nach Einbau eines solchen ddNTPs zum Kettenabbruch.

Die Primerextensionsreaktion erfolgte in ähnlichen Schritten wie die PCR: Denaturierung, Primer-Annealing, Bindung der Thermosequenase, Primerelongation. Die verwendeten Extensions-Primer binden direkt am Abschnitt des Polymorphismus. Da die Ionisation von großen schweren Molekülen schwieriger ist als die von kleinen, verlieren Primer und Produkte mit höheren Massen in der anschließenden Massen-Spektrometrie an Intensität. Um diesen Effekt auszugleichen, wurde der Intensitätsverlust durch Primernormalisierung kompensiert. Hierbei wurde die dem Primer-Mix hinzu gegebene Primermenge der Primermasse angepasst. Sowohl die Primer, wie auch die ddNTPs waren massenmodifiziert, sodass die Massen der einzelnen Elongationsprodukte in der anschließenden MALDI TOF (matrix assisted laser desorption / ionization time of flight) Massenspektrometrie allelspezifisch analysiert werden konnten. Um die Spektren gut auswerten zu können, wurden die Massen so gewählt, dass sie einen Abstand von 30 Kilodalton zueinander aufwiesen. Die Masseninformationen aus der Massenspektrometrie wurden über eine Software in die Genotypinformation transferiert. Für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs wurde eine Lösung nach Standard-Protokoll angesetzt. Dieser Schritt wurde vom Pipettierroboter Multimek™ 96 automated 96 channel pipettor (Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) durchgeführt. Zu jeder Probe wurden 2 µl der Lösung hinzugegeben. Ihre Zusammensetzung ist Tabelle 25 zu entnehmen.

Reagenz	Volumen/well
Reinstwasser	0,755 µl
iPLEX gold buffer (10x)	0,200 µl
iPLEX termination mix	0,200 µl
Primer-Mix	0,804 µl
iPlex Enzym	0,041 µl

Tabelle 25: Standard-Mix für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs

Die bei der Primerextensionsreaktion zur Detektion der für diese Arbeit relevanten SNPs (rs659366 und rs7206010) verwendeten Extensionsprimer sind Tabelle 26 zu entnehmen. Bei der Primerextensionsreaktion wurden diverse Primer für weitere SNPs verwendet. Da diese für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind, werden sie auch nicht aufgeführt.

SNP	Extensionsprimer
UCP2 rs659366	GCC CGT GTT GGC TGT TCA CGC
FTO rs7206010	TTC GGC AGA GGA AAT GAG ACT G

Tabelle 26: SNP-spezifische Primer für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs

Die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs wurde im Thermocycler DNA Engine Tetrad (MJ Research, jetzt Bio-RAD, München, Deutschland) nach folgendem Schema durchgeführt (siehe Tabelle 27).

Teilschritt	Temperatur [°C]	Zeit	Zyklen	
Denaturierung	94	30 sek	1	
Denaturierung	94	5 sek	1	40
Annealing	52	5 sek	5	
Elongation	80	5 sek		
Elongation	72	3 min	1	
Ende	20	bis zur Entnahme		

Tabelle 27: Zyklus-Programm für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs

2.9.3.6 Entfernung der Kationen aus den Extensionsprodukten

Da Kationen wie Natrium, Kalium und Magnesium die Massenspektrometrie stören, wurde dem Mix das Ionenaustauschharz SpectroClean™ (Sequenom, Hamburg, Deutschland) hinzugefügt. Es entfernt diese Kationen aus dem Mix. Dazu wurden in je ein well einer Dimple-Platte 6 mg SpectroClean™ gegeben, welches nach einer Trocknungszeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur den DNA-Proben hinzugefügt wurde. Anschließend wurden vom Pipettierroboter Multimek™ 96 automated 96 channel pipettor (Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) 20 µl Wasser in je ein well pipettiert. Das Absinken des Harzes in Richtung well-Boden wurde durch die nachfolgende Zentrifugation (Eppendorf Zentrifuge 5810) begünstigt. Vor dem Spotting oder der Zwischenlagerung der Platten im Gefrierschrank wurden diese nochmals für 20 Minuten am Rotator geschüttelt und anschließend ein weiteres Mal zentrifugiert.

2.9.3.7 Spotting

Im Folgenden wurden jeweils 1 - 2 nl der ionenfreien Proben in ein well eines Silizium-Chips SpectroCHIP™ (Sequenom, Hamburg, Deutschland) pipettiert. Die 384 Spots des SpectroCHIP™ wurden vorher vom SpectroPoint Nanodispenser™ (Sequenom, Hamburg, Deutschland) mit 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) als Matrix für die Proben versehen. Der SpectroCHIP™ besitzt zusätzlich 10 Spots für die Kalibrierlösung. Die Kalibrierlösung enthielt einen Mix aus 3 Oligonukleotiden, der für die anschließende MALDI TOF Massenspektrometrie zur Justierung benutzt wurden.

2.9.3.8 MALDI TOF Massenspektrometrie

Die MALDI TOF Massenspektrometrie setzt sich aus zwei aufeinanderfolgenden Verfahren zusammen. Sie wurde im Massenspektrometer Autoflex® (Sequenom / Bruker Daltonics, Hamburg / Bremen, Deutschland) durchgeführt. Zunächst verdampfte die Probe bei MALDI mittels Laserbeschuss explosionsartig und wurde zugleich ionisiert. Die geladenen Moleküle wurden nun im zweiten Schritt bei TOF in einem Magnetfeld beschleunigt, wobei die Zeit bis zum Auftreffen auf den Detektor gemessen wurde. Diese Flugzeit der Moleküle ist vom Verhältnis Masse/Ladung abhängig. Da schwerere Moleküle träger sind, benötigen sie mehr Zeit, um zum Detektor zu gelangen. Die hieraus resultierenden Massenspektren wurden im Anschluss von der Software SpectroTYPER RT™ (Sequenom, Hamburg, Deutschland) auf Peaks hin untersucht. Die Massenspektren der einzelnen Proben enthielten die Massen der zum Nachweis der SNPs verwendeten Extensionsprimer und ihrer einzelnen Extensionsprodukte. Die Massenspektren wurden zusammen mit den Informationen über Primer und ihren Extensionsprodukten mit der MassARRAY - Software, Version 4.0 (Sequenom, Hamburg, Deutschland) ausgewertet. Somit konnten die einzelnen Polymorphismen nachgewiesen werden.

2.9.3.9 Qualitätskontrollen während und nach der Genotypisierung

Während und nach der Genotypisierung wurden diverse Testverfahren durchgeführt, um die Qualität der Ergebnisse zu kontrollieren und Kontaminationen sowie Vertauschungen zu erkennen. In die 384-Loch-Mikrotiterplatten wurden jeweils 16 Kontrollen pipettiert. Diese wurden zur einen Hälfte mit einer definierten DNA und zur anderen Hälfte ohne DNA beladen. Zur weiteren Kontrolle wurde der unter 2.9.2.3 beschriebene Amelogenin-Test zur Geschlechterbestimmung der einzelnen Proben durchgeführt und mit der Datenbank abgeglichen. Die Gelelektrophorese und der nachfolgende Abgleich mit standardisierten DNA-Leitern sowie die Kontrolle aller Prozeduren im Labor durch eine zweite Person trugen weiterhin zur Qualitätskontrolle bei. Außerdem wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft, ob bezüglich der Verteilung der Genotypen ein Hardy-Weinberg-Equilibrium vorliegt.

2.10 Statistische Methoden

Für die statistische Datenauswertung wurde die Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics für Windows Version 19 (IBM, Armonk, USA) verwendet. Die Beschreibung phänotypischer Werte und deren Veränderung erfolgt bei metrischen Daten unter Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung, der Differenz der Mittelwerte und des Konfidenzintervalles. Bei kategorialen Daten wird die absolute Anzahl und die relative Häufigkeit in Prozent beziehungsweise die Frequenz angegeben. Ob sich die Studienpopulation bezüglich des untersuchten Polymorphismus im Hardy-Weinberg-Equilibrium befindet wurde mittels Chi-Quadrat-Anpassungstests überprüft. Zur Überprüfung einer signifikanten Differenz zwischen den Werten bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung wurde der Paardifferenztest (abhängiger t-Test) angewandt. Zur Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Genotypen beziehungsweise Allel-Träger-Status und Werten bei der Eingangsuntersuchung sowie deren Veränderung im Laufe der Therapie wurde das allgemein lineare Modell ANCOVA verwendet. Gerechnet wurde mit einem gesättigten Modell. Es wurden die Haupteffekte verglichen. Das Konfidenzintervall wurde nach dem Korrekturverfahren LSD (least significant difference) angepasst. Nur wenn der Test der Zwischensubjekteffekte bezüglich der Genotypen beziehungsweise des Allel-Träger-Status signifikant war, wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt. Die mittleren Differenzen, das Konfidenzintervall und das Signifikanzniveau wurden unter Confounder-Adjustierung

bezüglich Störvariablen, wie zum Beispiel Ausgangswert, Geschlecht, Therapiedauer (4 beziehungsweise 6 Wochen) und Alter, berechnet. Bei der Untersuchung der Veränderung des BMI-SDS wurde nur bezüglich Baseline-Wert und Aufenthaltsdauer adjustiert, da der BMI-SDS bezogen auf Perzentilen errechnet wurde und somit schon an Alter und Geschlecht angepasst war. Zur Beschreibung der Phänotypen und deren Veränderung im Verlauf des stationären Therapieaufenthaltes im Zusammenhang mit den genetischen Parametern wurden folgende Werte angegeben: Genotyp beziehungsweise Allel-Träger-Status, Zahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, Mittelwert der einzelnen Gruppen, mittlere Differenzen im Gruppenvergleich, 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert. Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Phänotypische Veränderungen

Sowohl am Anfang (Visit 1), als auch nach 4 oder 6 Wochen (Visit 2) des Therapieprogramms wurden die anthropometrischen Daten erhoben, eine Leistungsdiagnostik durchgeführt und Blutproben an nüchternen Probanden entnommen. Nur Probanden, bei denen sowohl die entsprechenden Werte der Eingangs- als auch Ausgangsuntersuchung vorhanden waren konnten bei der jeweiligen Auswertung im Längsschnitt berücksichtigt werden. Im Folgenden werden die gemessenen Parameter im Gesamtkollektiv und differenziert nach Geschlecht dargestellt.

3.1.1 Veränderung des BMI-SDS im Therapieverlauf

3.1.1.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Zu Beginn des stationären Aufenthaltes lag der Mittelwert des BMI-SDS bei den Probanden ($n = 365$) bei $2,78 \pm 0,52$. Dieser veränderte sich im Verlauf der Therapie signifikant ($p < 0,001$) auf $2,34 \pm 0,59$ beim Therapieende (siehe Abbildung 1 und Tabelle 28).

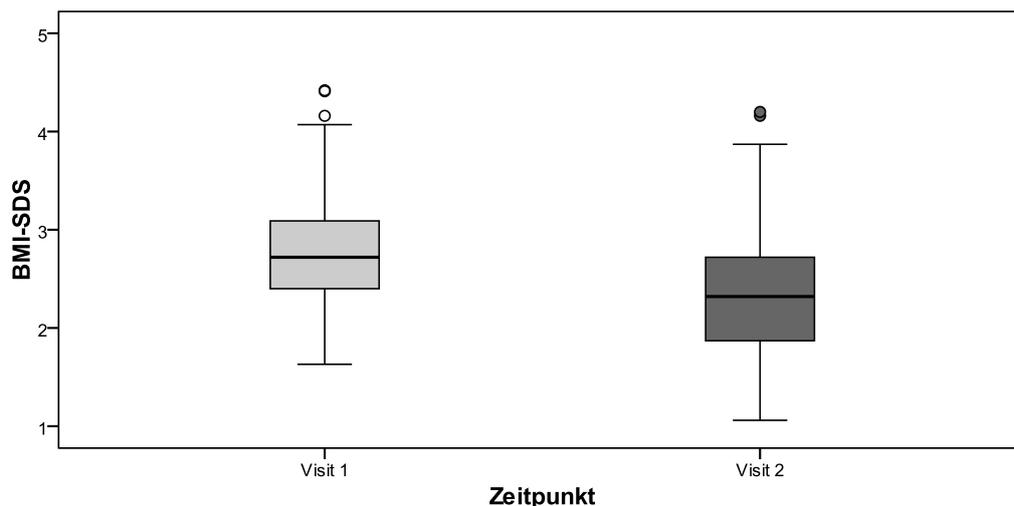


Abbildung 1: BMI-SDS des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
$2,78 \pm 0,52$	$2,34 \pm 0,59$	$-0,42 \pm 0,14$	$p < 0,001$

Tabelle 28: Mittelwerte des BMI-SDS mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.1.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Bei der nach Geschlechtszugehörigkeit getrennten Untersuchung der Eingangs- und Ausgangswerte des BMI-SDS zeigte das männliche Kollektiv ($n = 146$) mit einem Mittelwert von $2,67 \pm 0,46$ am Anfang und $2,22 \pm 0,55$ am Ende der Therapie eine signifikante Veränderung ($p < 0,001$). Die weibliche Gruppe ($n = 217$) zeigte beim BMI-SDS einen Eingangsmittelwert von $2,82 \pm 0,55$ und einem Ausgangsmittelwert von $2,42 \pm 0,61$, wobei die Veränderung auch bei den Mädchen signifikant ($p < 0,001$) war. Die Jungen konnten

ihren BMI-SDS im Durchschnitt signifikant ($p = 0,002$) stärker reduzieren als die Mädchen. Abbildung 2 sowie Tabelle 29 verdeutlichen die Verteilung der Werte und deren Veränderung.

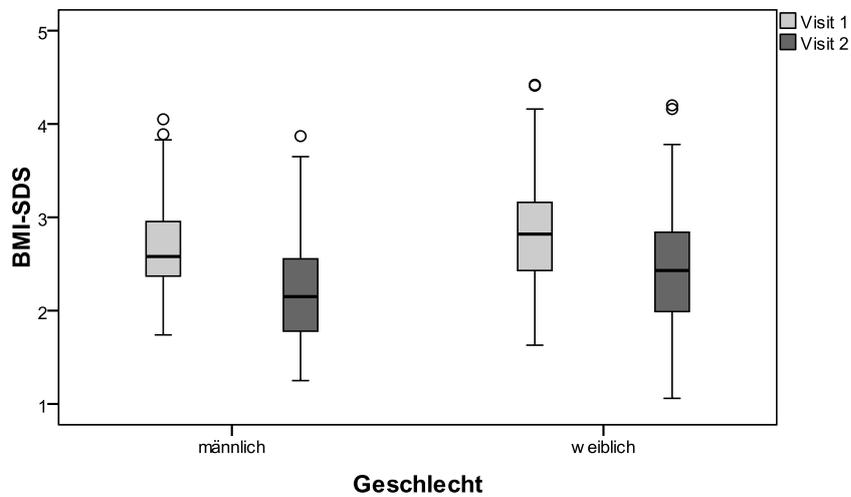


Abbildung 2: BMI-SDS nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	2,67 ± 0,46	2,22 ± 0,55	-0,45 ± 0,16	p < 0,001
weiblich	2,82 ± 0,55	2,42 ± 0,61	-0,40 ± 0,12	p < 0,001

Tabelle 29: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte des BMI-SDS mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.2 Veränderung des HOMA-IR im Therapieverlauf

3.1.2.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Der durchschnittliche HOMA-IR (n = 330) betrug bei der Eingangsuntersuchung $2,05 \pm 1,24$. Er änderte sich auf $1,96 \pm 1,07$ bei Therapieende. Abbildung 3 und Tabelle 30 demonstrieren die Verteilung des HOMA-IR bei Therapiebeginn und -ende.

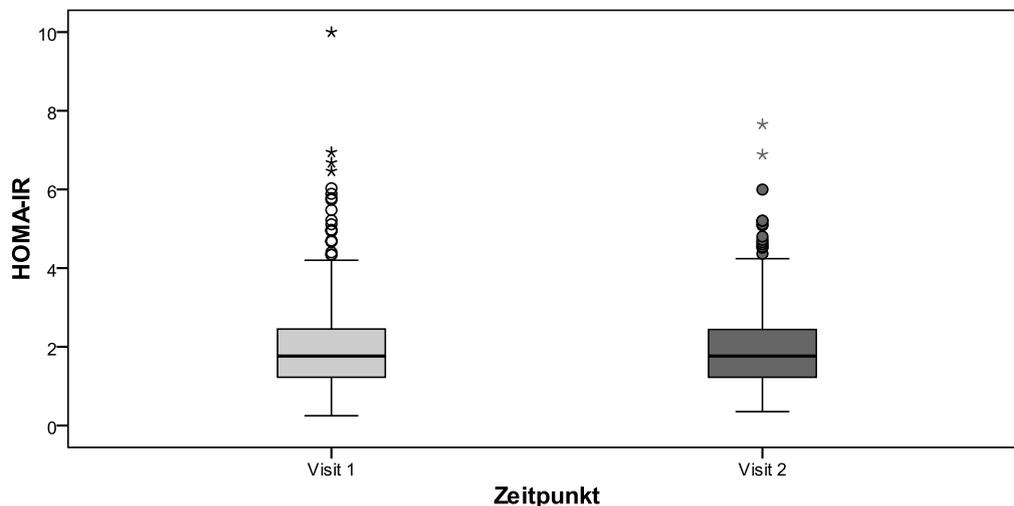


Abbildung 3: HOMA-IR des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
$2,05 \pm 1,24$	$1,96 \pm 1,07$	$-0,09 \pm 0,99$	$p = 0,092$

Tabelle 30: Mittelwerte des HOMA-IR mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.2.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Das männliche Probandenkollektiv (n = 132) wies bei Therapiebeginn einen Mittelwert des HOMA-IR von $1,79 \pm 1,14$ und von $1,70 \pm 1,03$ am Ende der Therapie auf. Die Mädchen (n = 198) zeigten einen durchschnittlichen HOMA-IR von $2,22 \pm 1,28$ am Anfang und $2,13 \pm 1,05$ bei der Ausgangsuntersuchung (siehe Abbildung 4 und Tabelle 31). Die Änderung des HOMA-IR im Therapieverlauf zeigte keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied.

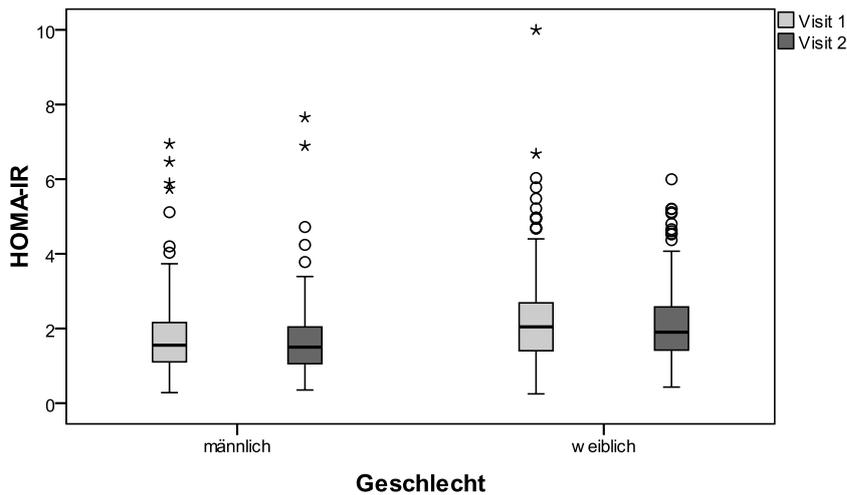


Abbildung 4: HOMA-IR nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	1,79 ± 1,14	1,70 ± 1,03	-0,10 ± 0,88	0,218
weiblich	2,22 ± 1,28	2,13 ± 1,05	-0,09 ± 1,06	0,231

Tabelle 31: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte des HOMA-IR mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.3 Veränderung des Triglyzeridspiegels im Therapieverlauf

3.1.3.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs (n = 341) bezüglich der Veränderung des Triglyzeridspiegels im Laufe des stationären Aufenthaltes konnte eine signifikante (p < 0,001) Erhöhung der Werte im Nüchtern-Blut von initial 64,1 ± 24,7 mg/dl auf 70,7 ± 29,9 mg/dl beim Therapieende beobachtet werden (siehe Abbildung 5 und Tabelle 32).

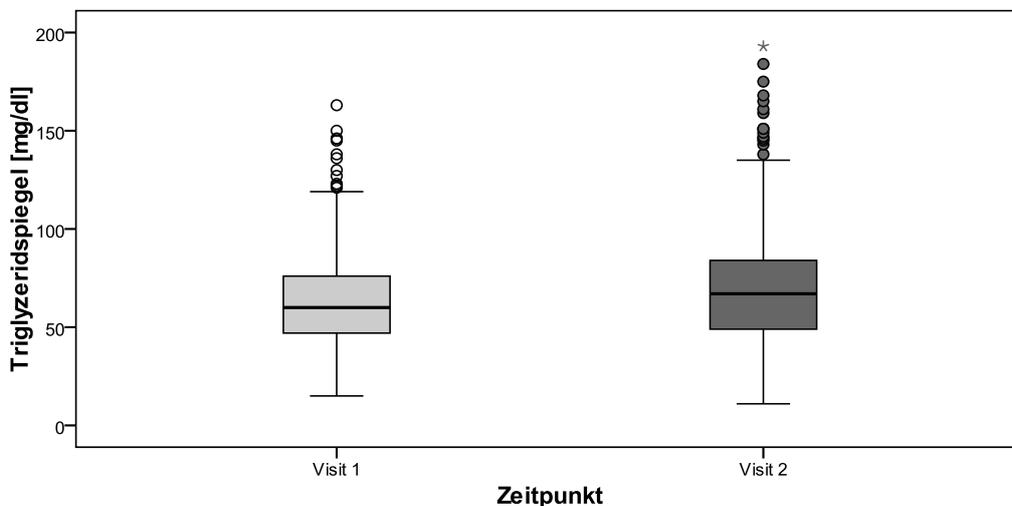


Abbildung 5: Triglyzeridspiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
64,1 ± 24,7 mg/dl	70,7 ± 29,9 mg/dl	6,6 ± 19,3 mg/dl	p < 0,001

Tabelle 32: Mittelwerte der Triglyzeridspiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.3.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Die Mädchengruppe (n = 204) zeigte eine signifikante (p < 0,001) Erhöhung der Triglyzeridspiegel von 66,4 ± 24,5 mg/dl bei der Eingangsuntersuchung auf 76,5 ± 29,7 mg/dl bei der Ausgangsuntersuchung. Bei den Jungen (n = 137) veränderte sich der Triglyzeridspiegel von anfangs 60,6 ± 24,6 mg/dl auf 62,0 ± 28,2 mg/dl bei Visit 2 (siehe Abbildung 6 und Tabelle 33). Die Mädchen steigerten ihren durchschnittlichen Triglyzeridspiegel im Vergleich zu den Jungen signifikant (p < 0,001) stärker.

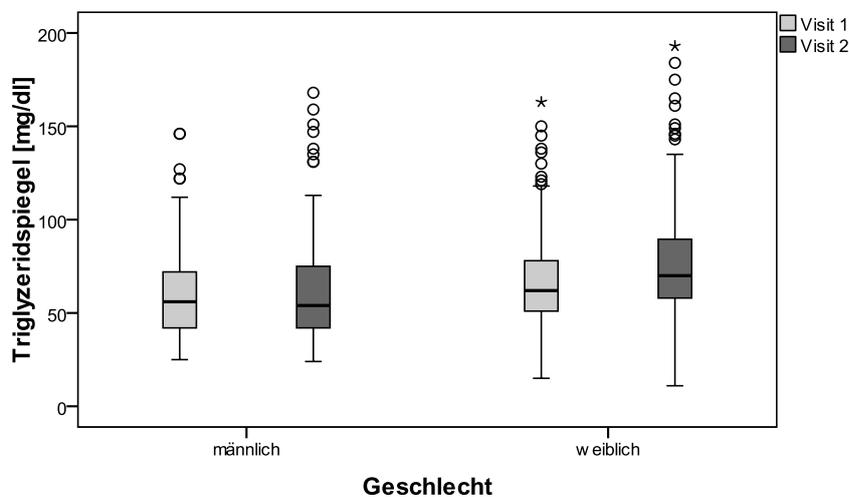


Abbildung 6: Triglyzeridspiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

* = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	60,6 ± 24,6 mg/dl	62,0 ± 28,2 mg/dl	1,4 ± 20,7 mg/dl	p = 0,432
weiblich	66,4 ± 24,5 mg/dl	76,5 ± 29,7 mg/dl	10,1 ± 17,4 mg/dl	p < 0,001

Tabelle 33: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der Triglyzeridspiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.4 Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels im Therapieverlauf

3.1.4.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Das Gesamtkollektiv (n = 341) zeigte bei Therapieende mit einem Mittelwert des Gesamtcholesterinspiegels von $135,0 \pm 26,3$ mg/dl signifikant ($p > 0,001$) niedrigere Werte als am Anfang der Therapie $157,6 \pm 30,9$ mg/dl (siehe Abbildung 7 und Tabelle 34).

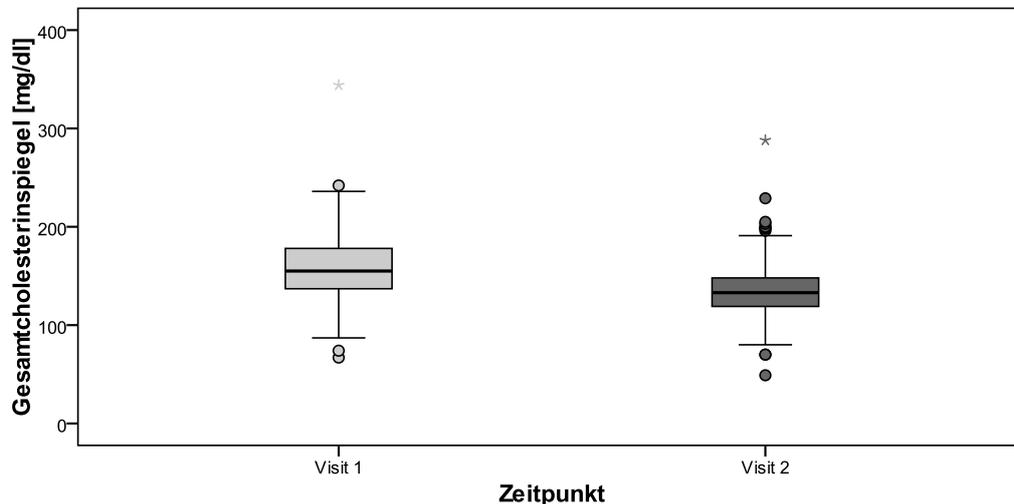


Abbildung 7: Gesamtcholesterinspiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
$157,6 \pm 30,9$ mg/dl	$135,0 \pm 26,3$ mg/dl	$-22,6 \pm 21,5$ mg/dl	$p < 0,001$

Tabelle 34: Mittelwerte der Gesamtcholesterinspiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.4.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Bei der nach Geschlechtszugehörigkeit aufgeteilten Betrachtung zeigt das männliche Probandenkollektiv (n = 138) bei der Eingangsuntersuchung einen durchschnittlichen Gesamtcholesterinspiegel von $161,8 \pm 33,5$ mg/dl, der sich bis zum Therapieende signifikant ($p < 0,001$) auf $130,6 \pm 27,2$ mg/dl reduzierte. Auch bei den Mädchen (n = 203) verringerte sich der anfängliche Mittelwert von $154,8 \pm 28,7$ mg/dl signifikant ($p < 0,001$) auf $138,0 \pm 25,2$ mg/dl. Der durchschnittliche Gesamtcholesterinspiegel der Jungengruppe verringerte sich während der Therapie im Vergleich zur Mädchengruppe signifikant ($p < 0,001$) stärker. Abbildung 8 und Tabelle 35 geben einen Überblick der geschlechtsspezifischen durchschnittlichen Gesamtcholesterinwerte und deren Veränderung.

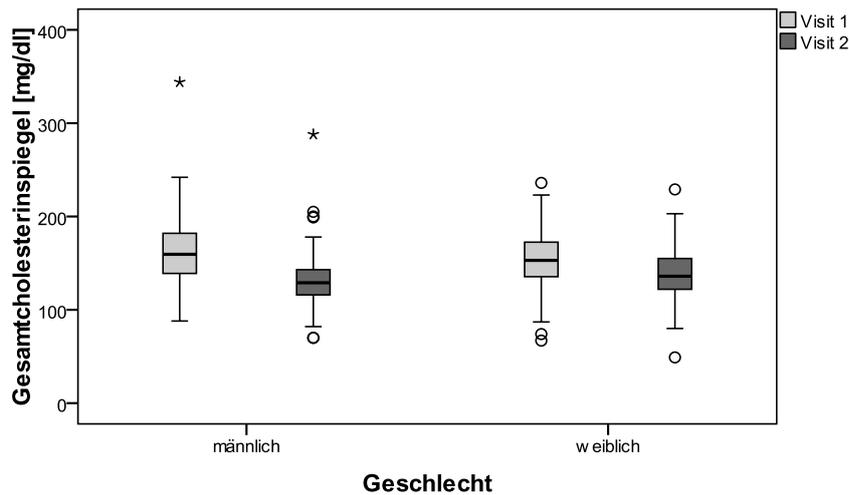


Abbildung 8: Gesamtcholesterinspiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	161,8 ± 33,5 mg/dl	130,6 ± 27,2 mg/dl	-31,2 ± 22,9 mg/dl	p < 0,001
weiblich	154,8 ± 28,7 mg/dl	138,0 ± 25,2 mg/dl	-16,8 ± 18,4 mg/dl	p < 0,001

Tabelle 35: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der Gesamtcholesterinspiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.5 Veränderung des HDL-Spiegels im Therapieverlauf

3.1.5.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Der durchschnittliche HDL-Spiegel des Gesamtkollektivs (n = 337) betrug zu Anfang 50,6 ± 12,7 mg/dl und am Ende der Therapie 50,2 ± 12,6 mg/dl (siehe Abbildung 9 und Tabelle 36).

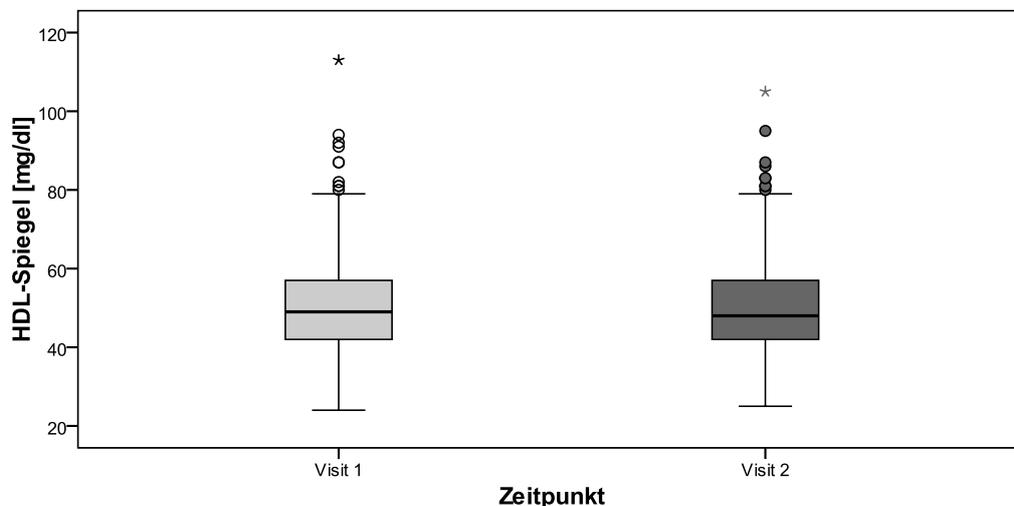


Abbildung 9: HDL-Spiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
50,6 ± 12,7 mg/dl	50,2 ± 12,6 mg/dl	-0,4 ± 7,8 mg/dl	p = 0,377

Tabelle 36: Mittelwerte der HDL-Spiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.5.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Im männlichen Probandenkollektiv (n = 135) zeigte sich bei der Eingangsuntersuchung ein durchschnittlicher HDL-Spiegel von 50,2 ± 13,4 mg/dl und bei der Ausgangsuntersuchung ein Mittelwert von 50,5 ± 13,3 mg/dl. Die Mädchengruppe (n = 202) wies bei Therapiebeginn einen mittleren HDL-Spiegel von 50,8 ± 12,6 mg/dl und bei Therapieende einen Mittelwert von 49,9 ± 12,2 mg/dl auf (siehe Abbildung 10 und Tabelle 37). Die Änderung des HDL-Spiegels im Therapieverlauf zeigte keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied.

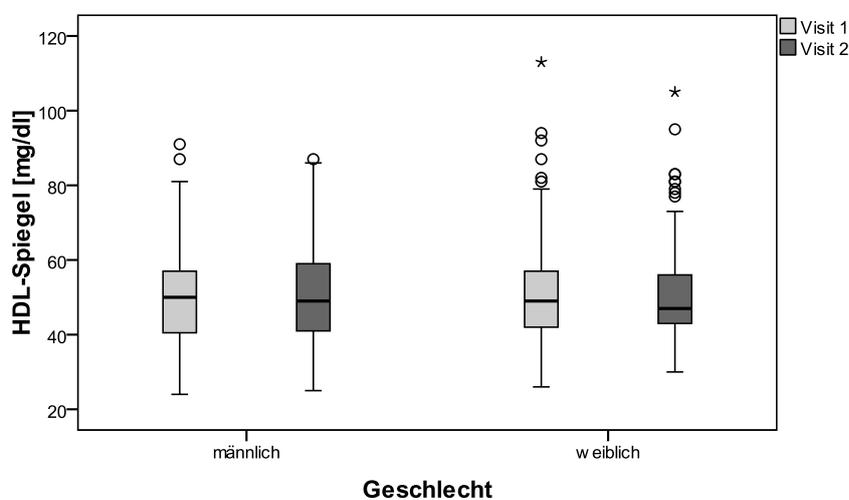


Abbildung 10: HDL-Spiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

* = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	50,2 ± 13,4 mg/dl	50,5 ± 13,8 mg/dl	0,3 ± 8,5 mg/dl	p = 0,643
weiblich	50,8 ± 12,3 mg/dl	49,9 ± 12,2 mg/dl	-0,9 ± 7,2 mg/dl	p = 0,094

Tabelle 37: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der HDL-Spiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.6 Veränderung des LDL-Spiegels im Therapieverlauf

3.1.6.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Zu Beginn der stationären Therapie wies das Kollektiv (n = 338) einen durchschnittlichen LDL-Spiegel von 103,8 ± 32,8 mg/dl auf, der sich bis Therapieende signifikant (p < 0,001) auf einen Mittelwert von 79,4 ± 24,2 mg/dl verringerte. Die Veränderung des LDL-Spiegels ist in Abbildung 11 und Tabelle 38 dargestellt.

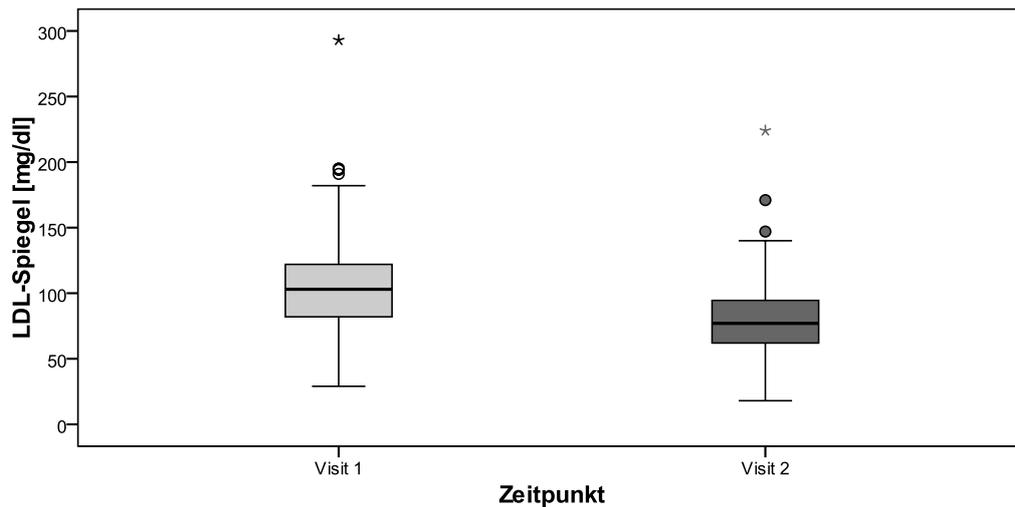


Abbildung 11: LDL-Spiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
103,8 ± 32,8 mg/dl	79,4 ± 24,2 mg/dl	-24,6 ± 21,7 mg/dl	p < 0,001

Tabelle 38: Mittelwerte der LDL-Spiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.6.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Das weibliche Kollektiv (n = 202) zeigte bei der Eingangsuntersuchung einen Mittelwert des LDL-Spiegels von 100,9 ± 30,9 mg/dl, das männliche Kollektiv (n = 133) 108,3 ± 34,9 mg/dl. Am Ende des stationären Aufenthaltes zeigten sowohl die Mädchen mit 81,8 ± 22,6 mg/dl als auch die Jungen mit 75,9 ± 26,0 mg/dl einen signifikant (p < 0,001) niedrigeren durchschnittlichen Spiegel. Allerdings konnten die männlichen Probanden den mittleren LDL-Spiegel signifikant (p < 0,001) stärker reduzieren (siehe Abbildung 12 und Tabelle 39).

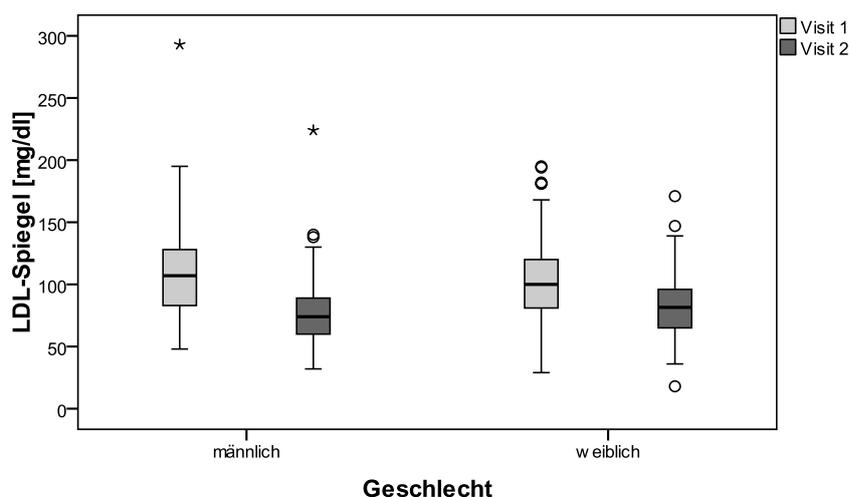


Abbildung 12: LDL-Spiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
 o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
 * = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	108,3 ± 34,9 mg/dl	75,9 ± 26,0 mg/dl	-32,3 ± 22,7 mg/dl	p < 0,001
weiblich	100,9 ± 30,9 mg/dl	81,8 ± 22,6 mg/dl	-19,1 ± 19,3 mg/dl	p < 0,001

Tabelle 39: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der LDL-Spiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.7 Veränderung der relativen Leistungsfähigkeit im Therapieverlauf

3.1.7.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Der Mittelwert der relativen Leistungsfähigkeit im Gesamtkollektiv (n = 344) steigerte sich signifikant (p < 0,001) von anfänglich 1,68 ± 0,39 W/kg auf 2,08 ± 0,46 W/kg am Ende der Therapie (siehe Tabelle 40 und Abbildung 13).

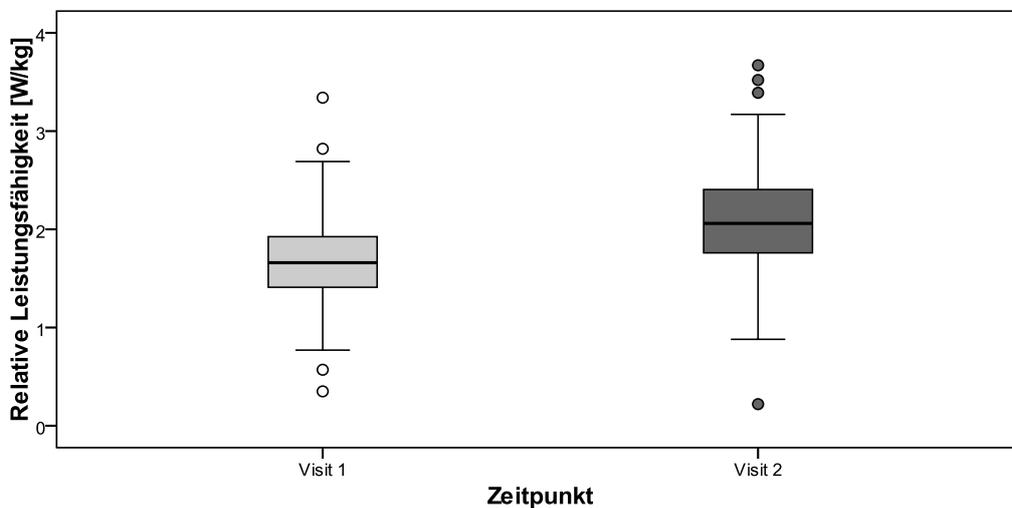


Abbildung 13: Relative Leistungsfähigkeit des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung. o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
1,68 ± 0,39 W/kg	2,08 ± 0,46 W/kg	0,40 ± 0,30 W/kg	p < 0,001

Tabelle 40: Mittelwerte der relativen Leistungsfähigkeit mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.1.7.2 Betrachtung und Vergleich des männlichen und weiblichen Kollektivs

Die nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Betrachtung der Mittelwerte und deren Veränderung zeigte bei den Jungen (n = 137) am Anfang eine durchschnittliche relative Leistungsfähigkeit von 1,77 ± 0,45 W/kg, die sich bis zum Therapieende signifikant (p < 0,001) auf einen Mittelwert von 2,20 ± 0,52 W/kg erhöhte. Die Mädchengruppe (n = 207) wies zu Anfang einen Mittelwert der relativen Leistungsfähigkeit von 1,62 ± 0,34 W/kg auf, wobei sich dieser Mittelwert bis zur Ausgangsuntersuchung signifikant (p < 0,001) auf 2,00 ± 0,39 W/kg steigerte (siehe Tabelle 41 und Abbildung 14). Zwischen der Jungen- und Mädchengruppe zeigte sich bezüglich der Veränderung der relativen Leistungsfähigkeit kein signifikanter Unterschied.

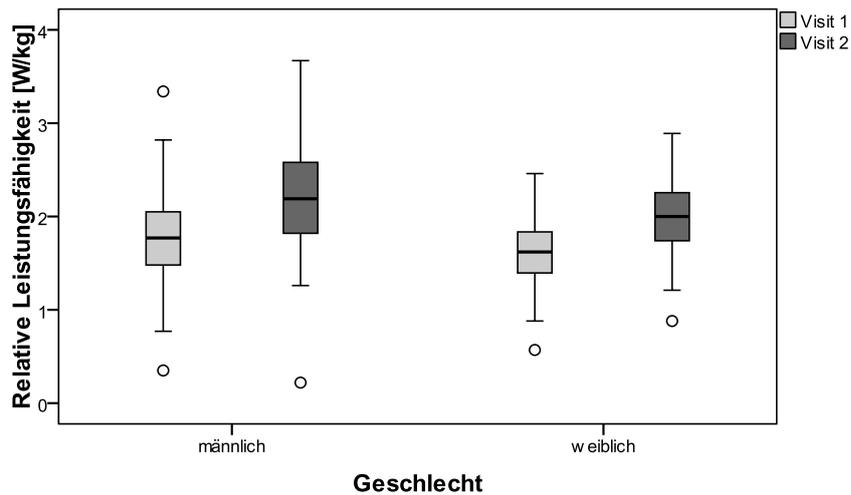


Abbildung 14: Relative Leistungsfähigkeit nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Geschlecht	Visit 1	Visit 2	Visit 2 - Visit 1	p-Wert der Differenz
männlich	1,77 ± 0,45 W/kg	2,20 ± 0,52 W/kg	0,43 ± 0,33 W/kg	p < 0,001
weiblich	1,62 ± 0,34 W/kg	2,00 ± 0,39 W/kg	0,39 ± 0,27 W/kg	p < 0,001

Tabelle 41: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der relativen Leistungsfähigkeit mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

3.2 Genetische Untersuchung

3.2.1 Hardy-Weinberg-Equilibrium

Für die beiden SNPs UCP2 rs659366 und FTO rs7206010 wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft, ob sich die jeweiligen Genotypen bezüglich ihrer Verteilung im Hardy-Weinberg-Equilibrium befinden. Ein p-Wert $> 0,05$ für den Chi-Quadrat-Test zeigt an, dass kein signifikanter Unterschied zwischen erwarteter theoretischer und beobachteter Frequenz besteht und somit das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt wird. Der p-Wert (1 Freiheitsgrad) des Chi-Quadrat-Tests betrug für die Verteilung der Genotypen beim SNP UCP2 rs659366 $p = 0,4483$ und beim SNP FTO rs7206010 $p = 0,4411$. Somit ist in beiden Fällen das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt.

3.2.2 Kandidatengen UCP2 SNP rs659366

3.2.2.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv

Die genetische Untersuchung des Gesamtkollektivs ($n = 345$) bezüglich des SNP rs659366 zeigte, dass alle 3 möglichen Genotypen (CC, TC, TT) darin vertreten waren. Die heterozygote Allelkombination TC hatte mit 157 (45,5%) den größten Anteil, gefolgt von den homozygoten Genotypen CC mit 133 (38,6%) und TT mit 55 (15,9%). In Abbildung 15 ist die Verteilung der Genotypen graphisch dargestellt.

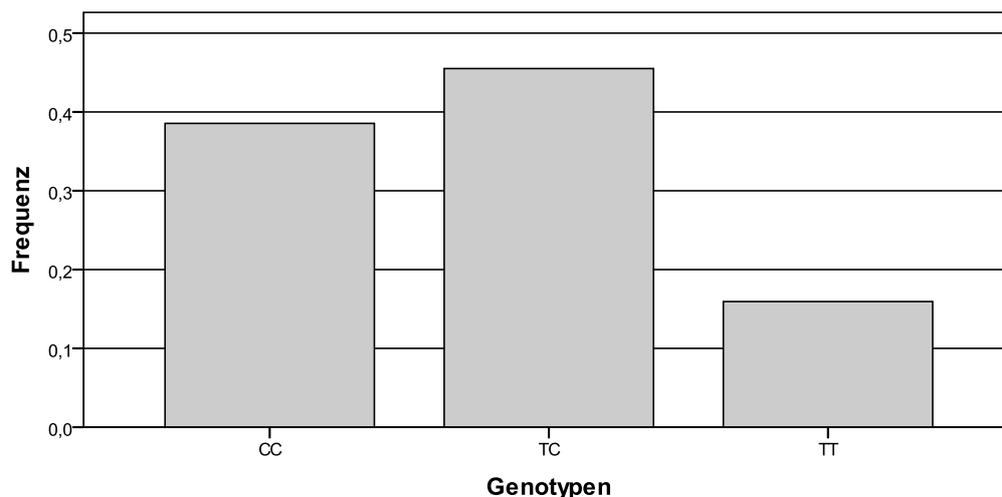


Abbildung 15: Frequenz der 3 Genotypen beim UCP2 SNP rs65936 im Gesamtkollektiv

3.2.2.2 Verteilung der Genotypen im männlichen Kollektiv

Im männlichen Probandenkollektiv ($n = 136$) hatte ebenfalls der heterozygote Genotyp TC mit 63 (46,3%) den größten Anteil. 49 Probanden (36%) wiesen den Genotyp CC und 24 Probanden (17,7%) den Genotyp TT auf. Abbildung 16 veranschaulicht die Verteilung bei den männlichen Teilnehmern der Studie.

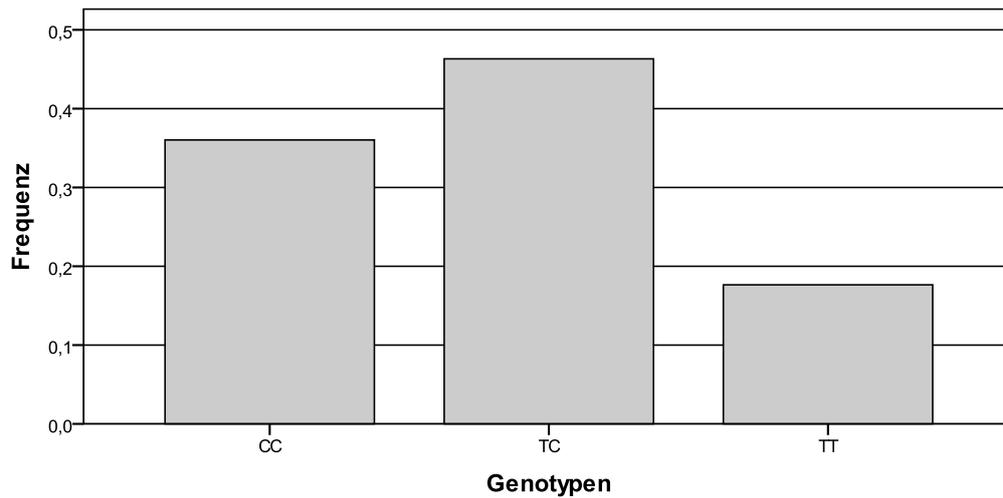


Abbildung 16: Frequenz der 3 Genotypen beim UCP2 SNP rs65936 im männlichen Kollektiv

3.2.2.3 Verteilung der Genotypen im weiblichen Kollektiv

Bei den Probandinnen (n = 209) war ebenfalls der heterozygote Genotyp TC mit 94 (45,0%) am stärksten vertreten. Es folgten die homozygoten Allelkombinationen CC mit 84 (40,2%) und TT mit 31 (14,8%). Die Verteilung der Genotypen stellt Abbildung 17 dar.

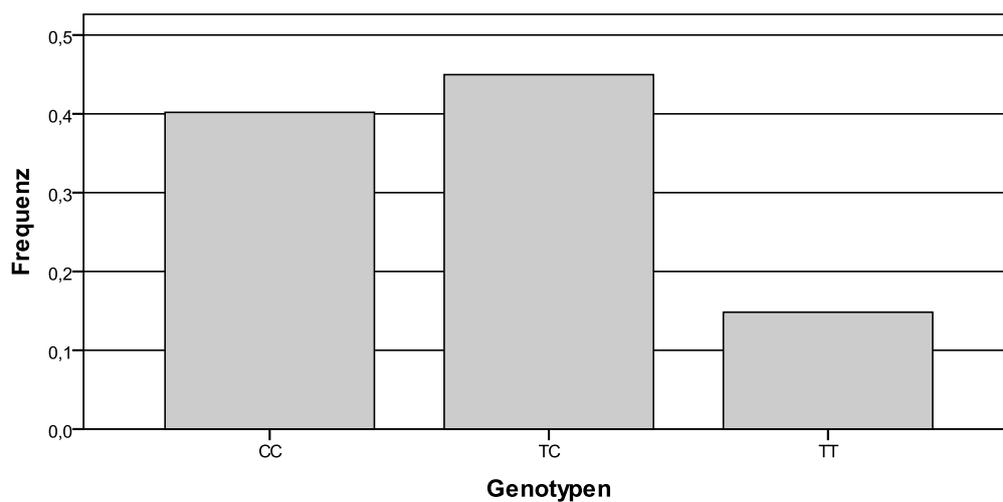


Abbildung 17: Frequenz der 3 Genotypen beim UCP2 SNP rs65936 im weiblichen Kollektiv

3.2.2.4 Verteilung der Allele im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (n = 345) trat das C-Allel am UCP2 SNP rs65936 insgesamt 423 mal (61%) und das T-Allel 267 mal (39%) auf. Die Verteilung der Allele ist in Abbildung 18 dargestellt.

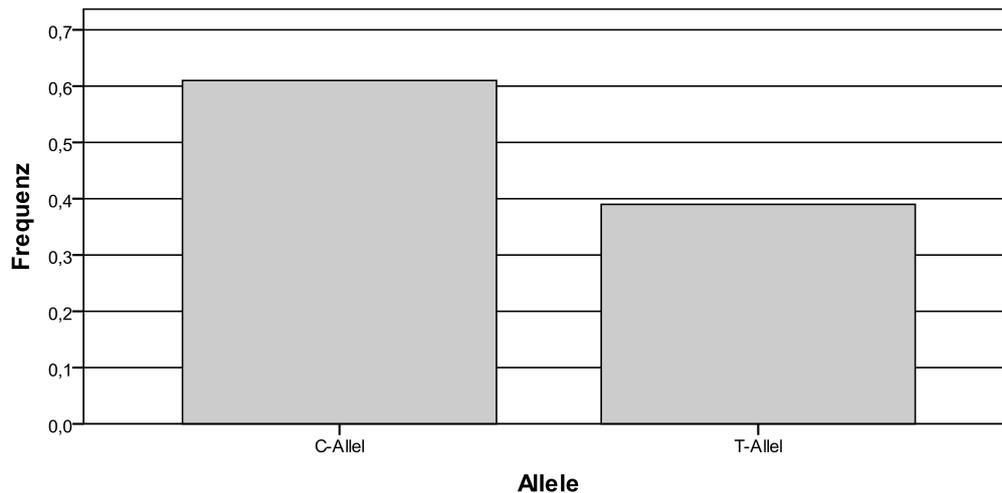


Abbildung 18: Frequenz der Allele beim UCP2 SNP rs65936 im Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfasste am UCP2 SNP rs65936 290 C-Allel-Träger (84,1%) und 55 C-Allel-Nicht-Träger (15,9%), sowie 212 T-Allel-Träger (61,4%) und 133 T-Allel-Nicht-Träger (38,6%). Diese Zusammensetzung des gesamten Kollektivs wird Abbildung 19 in graphisch dargestellt.

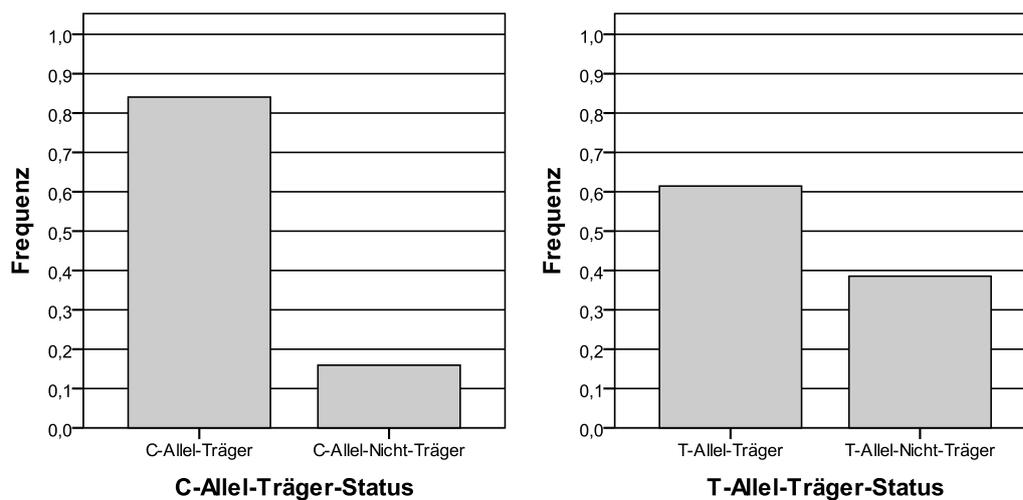


Abbildung 19: Frequenz der C-Allel-Träger/-Nichtträger und T-Allel-Träger/-Nichtträger beim UCP2 SNP rs65936 im Gesamtkollektiv

3.2.2.5 Verteilung der Allele im männlichen Kollektiv

Im männlichen Probandenkollektiv ($n = 136$) trat das C-Allel 161 mal (59%) und das T-Allel 111 mal (41%) auf (siehe Abbildung 20).

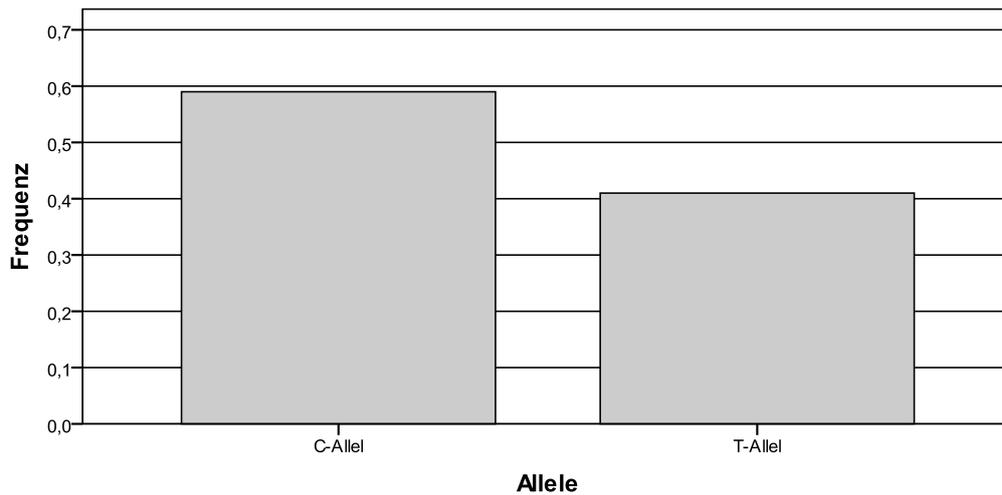


Abbildung 20: Frequenz der Allele beim UCP2 SNP rs65936 im männlichen Kollektiv

Unter den männlichen Studienteilnehmer gab es 112 C-Allel-Träger (82,4%) und 24 C-Allel-Nicht-Träger (17,6%), sowie 87 T-Allel-Träger (64,0%) und 49 T-Allel-Nicht-Träger (36,0%). Die Verteilung ist Abbildung 21 zu entnehmen.

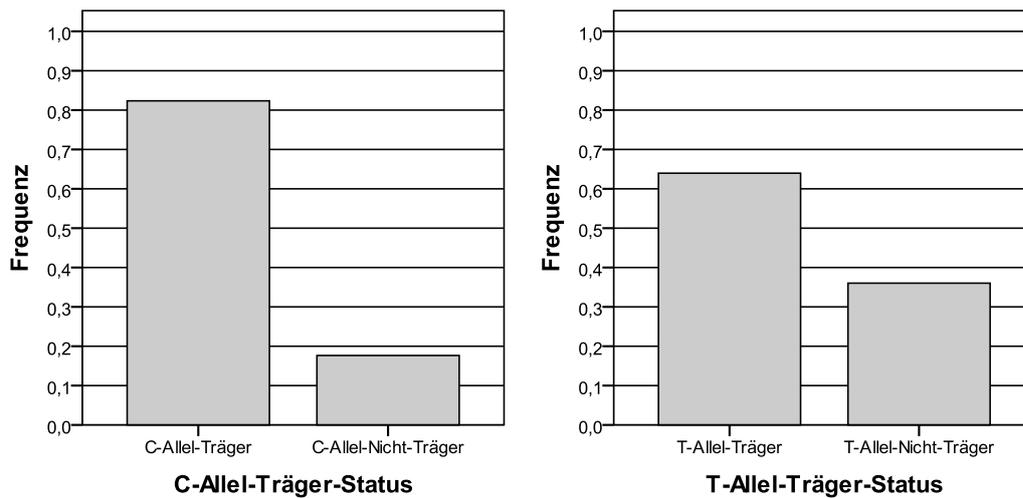


Abbildung 21: Frequenz der C-Allel-Träger/-Nichtträger und T-Allel-Träger/-Nichtträger beim UCP2 SNP rs65936 im männlichen Kollektiv

3.2.2.6 Verteilung der Allele im weiblichen Kollektiv

Im weiblichen Kollektiv (n = 209) war das C-Allel 262 mal (63%) und das T-Allel 156 mal (37%) vertreten (siehe Abbildung 22).

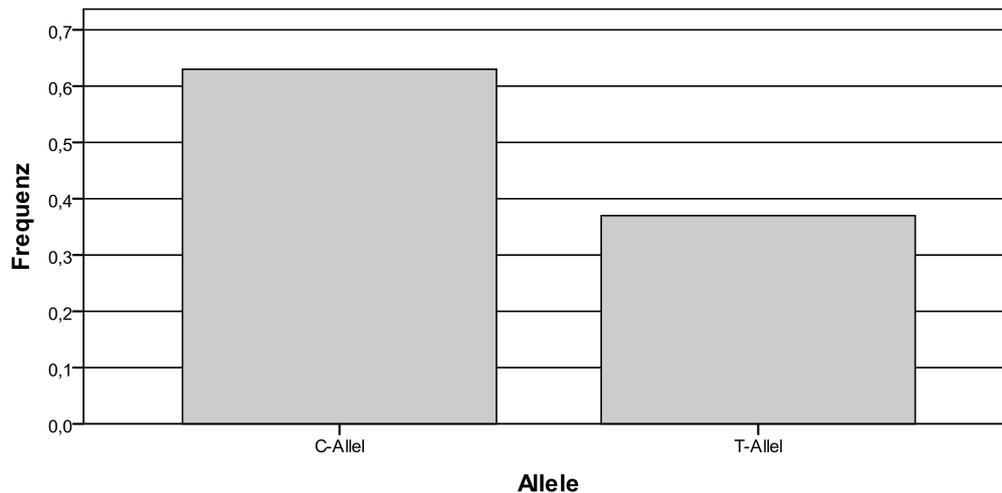


Abbildung 22: Frequenz der Allele beim UCP2 SNP rs65936 im weiblichen Kollektiv

Das weibliche Probandenkollektiv beinhaltet 178 C-Allel-Träger (85,2%) und 31 C-Allel-Nicht-Träger (14,8%) sowie 125 T-Allel-Träger (59,8%) und 84 T-Allel-Nicht-Träger (40,2%) (siehe Abbildung 23).

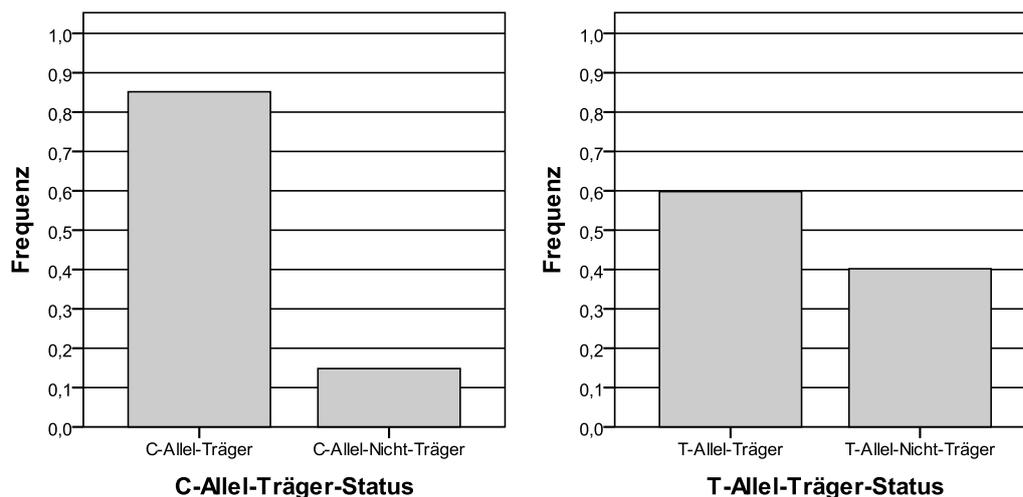


Abbildung 23: Frequenz der C-Allel-Träger/-Nichtträger und T-Allel-Träger/-Nichtträger beim UCP2 SNP rs65936 im weiblichen Kollektiv

3.2.3 Kandidatengen FTO rs7206010

3.2.3.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv

Bei der genetischen Untersuchung des Gesamtkollektivs ($n = 344$) konnten beim SNP rs7206010 alle 3 möglichen Genotypen (AA, GA, GG) nachgewiesen werden, wobei die homozygote Allelkombination GG mit 153 (44,5%) am häufigsten auftrat. Der Anteil des Genotypen GA betrug 148 (43,0%), der von AA 43 (12,5%). Einen Gesamtüberblick über die Verteilung zeigt Abbildung 24.

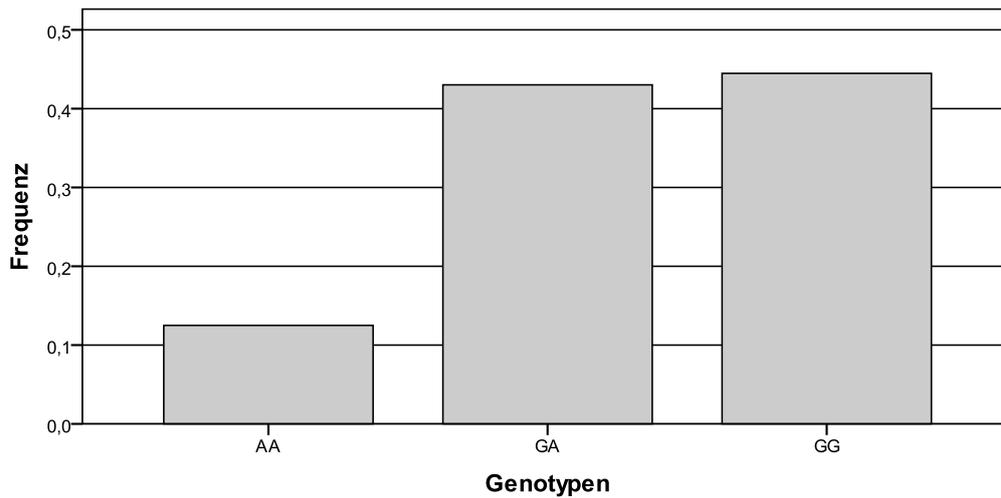


Abbildung 24: Frequenz der 3 Genotypen beim FTO SNP rs7206010 im Gesamtkollektiv

3.2.3.2 Verteilung der Genotypen im männlichen Kollektiv

Bei den Jungen (n = 136) trat der heterozygote Genotyp GA mit 61 (44,9%) am häufigsten auf. Der homozygote Genotyp GG kam mit 59 (43,3%) am zweithäufigsten und der homozygote Genotyp AA mit 16 (11,8%) am dritthäufigsten vor. Abbildung 25 verdeutlicht die Verteilung der Genotypen im männlichen Probandenkollektiv.

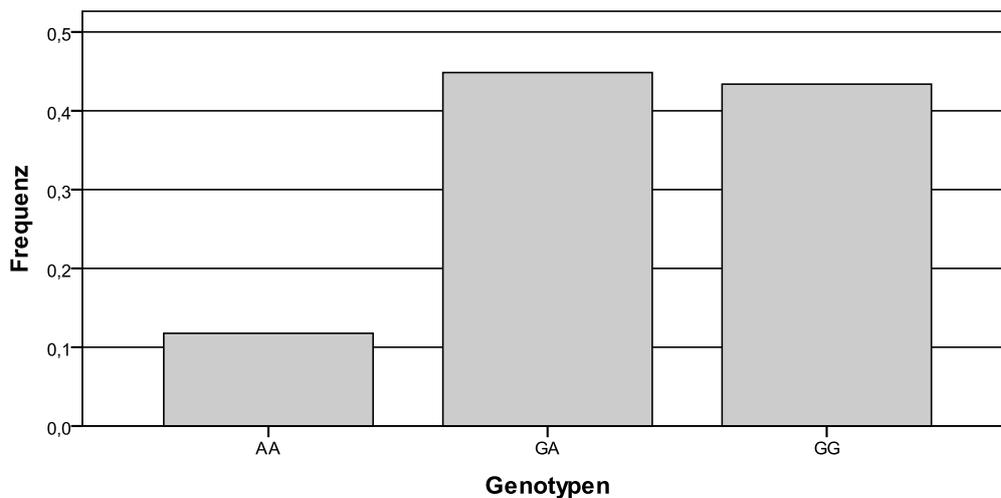


Abbildung 25: Frequenz der 3 Genotypen beim FTO SNP rs7206010 im männlichen Kollektiv

3.2.3.3 Verteilung der Genotypen im weiblichen Kollektiv

Bei den Mädchen (n=208) kam der homozygote Genotyp GG mit 94 (45,2%) am häufigsten vor. Der heterozygote Genotyp GA hatte mit 87 Probanden einen Anteil von 41,8% und der homozygote Genotyp AA kam mit 27 (13,0%) am dritthäufigsten vor (siehe Abbildung 26).

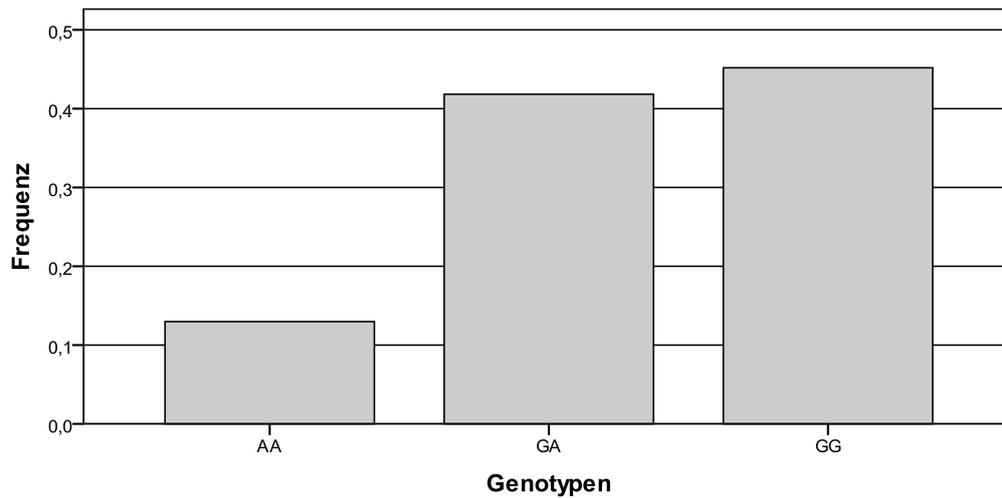


Abbildung 26: Frequenz der 3 Genotypen beim SNP FTO rs7206010 im weiblichen Kollektiv

3.2.3.4 Verteilung der Allele im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv ($n = 344$) trat beim SNP rs7206010 das A-Allel insgesamt 234 mal (34%) und das G-Allel 454 mal (66%) auf (siehe Abbildung 27).

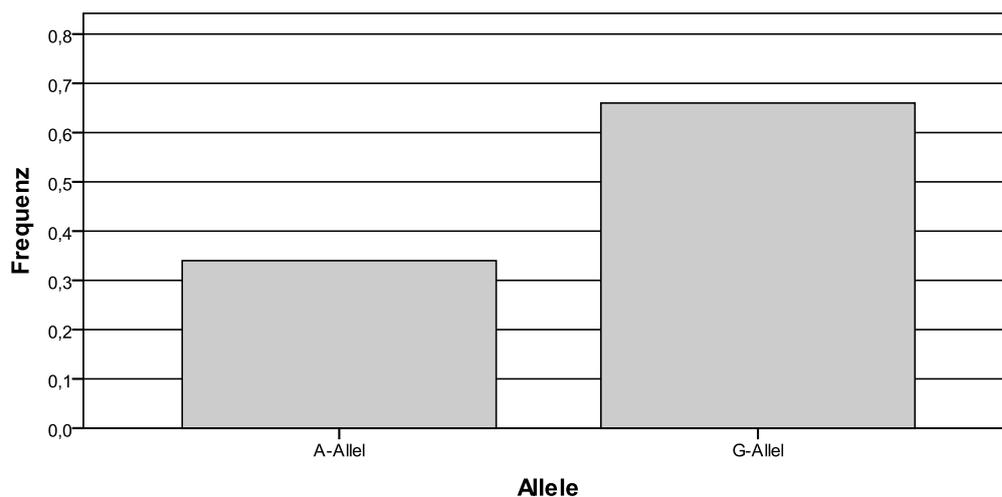


Abbildung 27: Frequenz der Allele beim SNP FTO rs7206010 im Gesamtkollektiv

Unter allen Probanden fanden sich 191 (55,5%) A-Allel-Träger und 153 (44,5%) A-Allel-Nicht-Träger. Außerdem waren 301 (87,5%) Teilnehmer G-Allel-Träger und 43 (12,5%) G-Allel-Nicht-Träger (siehe Abbildung 28).

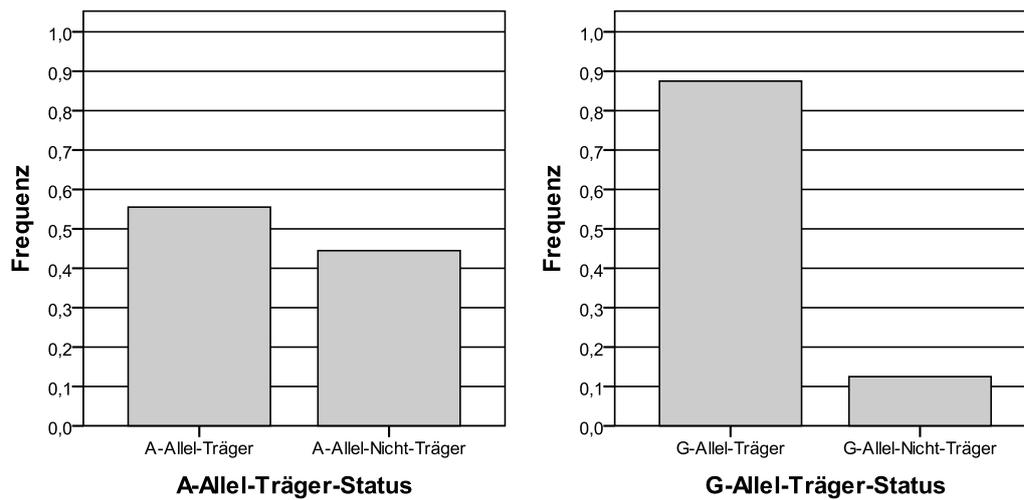


Abbildung 28: Frequenz der A-Allel-Träger/-Nichtträger und G-Allel-Träger/-Nichtträger beim SNP FTO rs7206010 im Gesamtkollektiv

3.2.3.5 Verteilung der Allele im männlichen Kollektiv

Im männlichen Probandenkollektiv (n = 136) konnte beim SNP FTP rs7206010 das A-Allel 93 mal (34%) und das G-Allel 179 mal (66%) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 29).

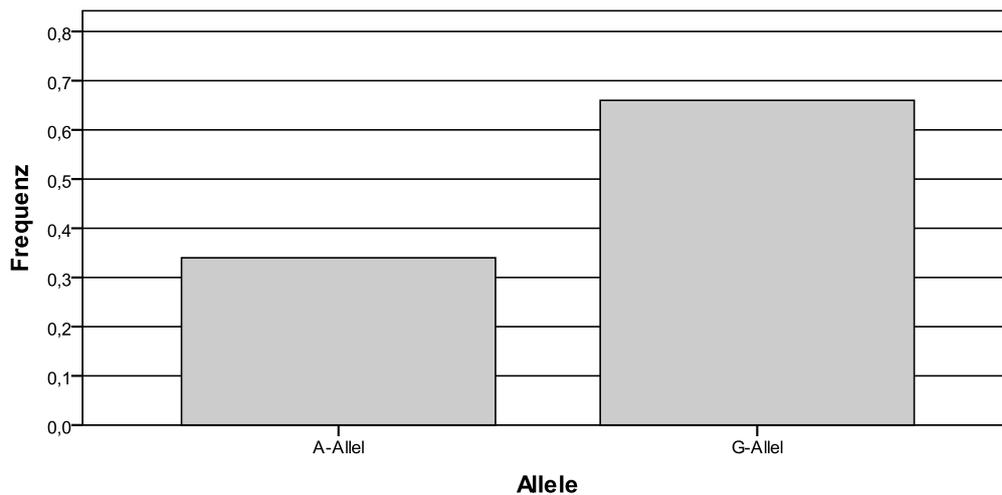


Abbildung 29: Frequenz der Allele beim SNP FTO rs7206010 im männlichen Kollektiv

Unter den männlichen Teilnehmern waren 77 (56,6%) A-Allel-Träger und 59 (43,4%) A-Allel-Nicht-Träger. Bei den Jungen fanden sich zudem 120 (88,2%) G-Allel-Träger und 16 (11,8%) G-Allel-Nicht-Träger (siehe Abbildung 29).

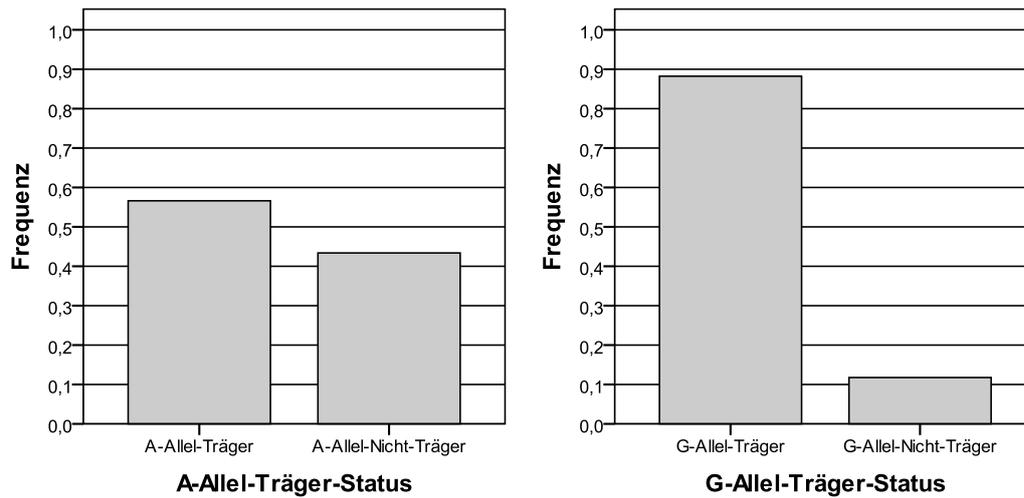


Abbildung 30: Frequenz der A-Allel-Träger/-Nichtträger und G-Allel-Träger/-Nichtträger beim SNP FTO rs7206010 im männlichen Kollektiv

3.2.3.6 Verteilung der Allele im weiblichen Kollektiv

Im weiblichen Probandenkollektiv (n=208) trat beim SNP FTO rs7206010 das A-Allel 141 mal (34%) und das G-Allel 275 mal (66%) auf (Siehe Abbildung 31).

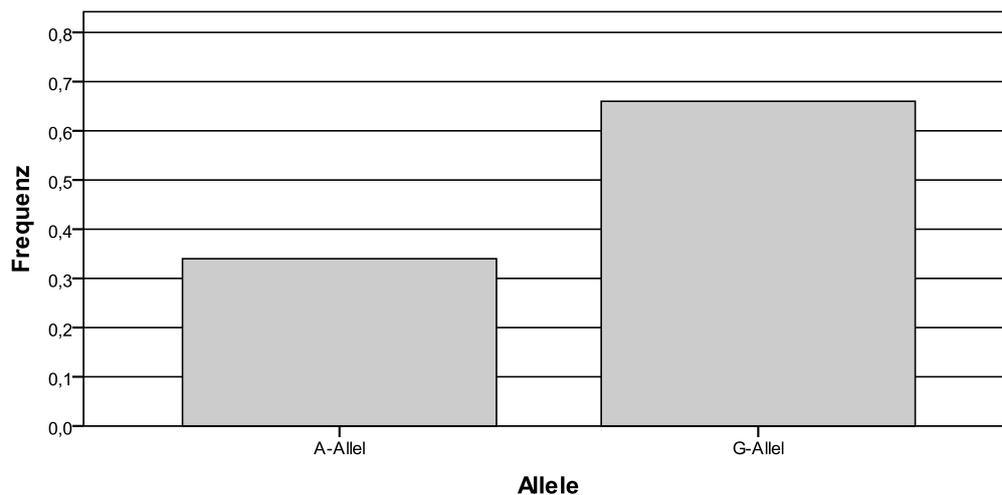


Abbildung 31: Frequenz der Allele beim SNP FTO rs7206010 im weiblichen Kollektiv

Unter den Mädchen gab es 114 (54,8%) A-Allel-Träger und 94 (45,2%) A-Allel-Nicht-Träger. Bei der Untersuchung der Verteilung des G-Allels wurden 181 (87,0%) G-Allel-Träger und 27 (13,0%) G-Allel-Nicht-Träger gefunden (siehe Abbildung 32).

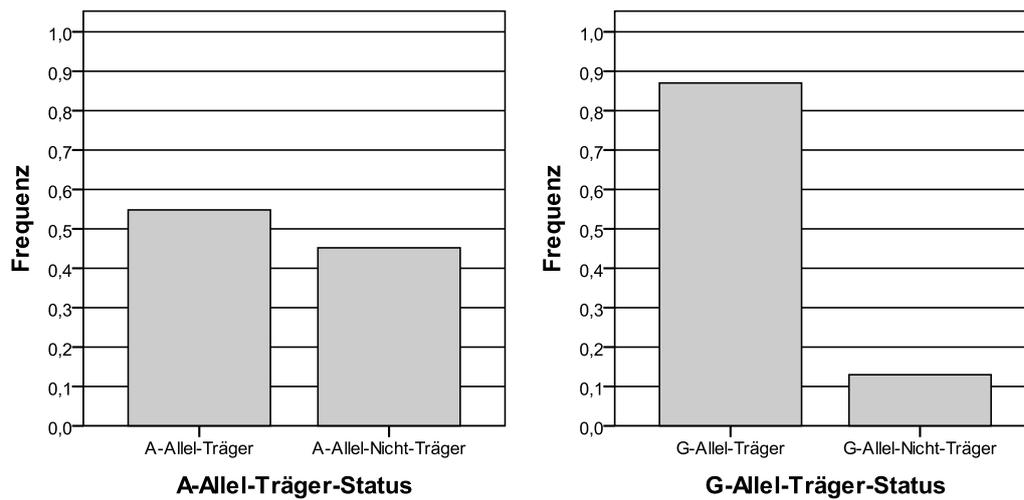


Abbildung 32: Frequenz der A-Allel-Träger/-Nichtträger und G-Allel-Träger/-Nichtträger beim SNP FTO rs7206010 im weiblichen Kollektiv

3.3 Gruppenvergleiche der genetischen Parameter mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung und deren Veränderung im Therapieverlauf

Sowohl die Werte von BMI-SDS, relativer Leistungsfähigkeit, HOMA-IR, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin bei der Eingangsuntersuchung (Visit1) als auch deren Veränderungen im Verlauf der Therapie wurden im Gruppenvergleich untersucht. Hierbei wurden die Eingangswerte und das Ausmaß deren Veränderung (Differenz zwischen den Werten bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung: Visit2 - Visit1) im Zusammenhang mit den jeweiligen Genotypen und dem Allel-Träger-Status an den beiden untersuchten SNPs betrachtet. Zu diesem Zweck wurden die unter 2.10 beschriebenen statistischen Tests angewandt. Ein Signifikanzlevel mit p-Werten < 0,05 deutete auf einen signifikanten Zusammenhang hin.

3.3.1 Kandidatengen UCP2 SNP rs659366

3.3.1.1 Gruppenvergleich der Genotypen bei Visit 1

Beim Vergleich der Genotypengruppen beim SNP rs659366 bezüglich der phänotypischen Werte bei der Eingangsuntersuchung Visit 1 zeigte sich im Hinblick auf den Triglyzeridspiegel zwischen der Genotypengruppe CC und TT ein signifikanter ($p = 0,030$) Unterschied, wobei der Test der Zwischensubjekteffekte nicht signifikant war ($p = 0,094$). Somit ist dieser Gruppenvergleich als nicht signifikant zu werten. Die weitere Datenanalyse zeigte keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf die phänotypischen Werte bei Visit 1 und Zugehörigkeit zu den jeweiligen Genotypengruppen des SNP rs659366 (siehe Tabelle 42).

	Genotyp	n	Mittelwert	Gruppenvergleiche	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
						Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V1	CC	133	2,76	CC vs. TC	-0,01	-0,11	0,11	0,865
	TC	157	2,77	CC vs. TT	0,03	-0,14	0,19	0,750
	TT	55	2,74	TC vs. TT	0,04	-0,13	0,20	0,650

HOMA-IR V1*	CC	131	1,95	CC vs. TC	-0,11	-0,40	0,18	0,444
	TC	155	2,06	CC vs. TT	-0,32	-0,71	0,08	0,114
	TT	53	2,27	TC vs. TT	-0,21	-0,59	0,18	0,295
Triglyzeride [mg/dl] V1*	CC	132	66,6	CC vs. TC	2,7	-2,9	8,3	0,347
	TC	156	63,9	CC vs. TT	8,4	0,8	15,9	(0,030) ¹
	TT	55	58,2	TC vs. TT	5,7	-1,7	13,1	0,130
Gesamtcholesterin [mg/dl] V1*	CC	131	159,0	CC vs. TC	0,8	-6,5	8,0	0,837
	TC	156	158,2	CC vs. TT	9,1	-0,8	18,9	0,070
	TT	55	149,9	TC vs. TT	8,3	-1,3	17,9	0,089
HDL [mg/dl] V1*	CC	131	49,6	CC vs. TC	-0,9	-3,9	2,0	0,528
	TC	154	50,5	CC vs. TT	-3,4	-7,4	0,5	0,090
	TT	54	53,0	TC vs. TT	-2,5	-6,4	1,4	0,208
LDL [mg/dl] V1*	CC	132	104,6	CC vs. TC	0,0	-7,7	7,7	0,999
	TC	155	104,6	CC vs. TT	5,2	-5,3	15,7	0,330
	TT	54	99,37	TC vs. TT	5,2	-5,1	15,5	0,319
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V1*	CC	131	1,64	CC vs. TC	-0,07	-0,16	0,02	0,123
	TC	154	1,71	CC vs. TT	-0,05	-0,17	0,08	0,464
	TT	55	1,69	TC vs. TT	0,03	-0,09	0,15	0,672

Tabelle 42: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter und Geschlecht.

¹ = Test der Zwischensubjekteffekte zeigte keinen signifikanten Zusammenhang

3.3.1.2 Gruppenvergleich der Genotypen im Therapieverlauf

Die Gruppenvergleiche bezüglich der Veränderung der phänotypischen Werte im Verlauf des stationären Aufenthaltes zeigten mehrere signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypengruppen. Probanden mit dem Genotyp CC verringerten den HOMA-IR sowohl im Vergleich zu Teilnehmern mit dem Genotyp TC ($p = 0,007$) als auch TT ($p = 0,018$) signifikant stärker (siehe Abbildung 33).

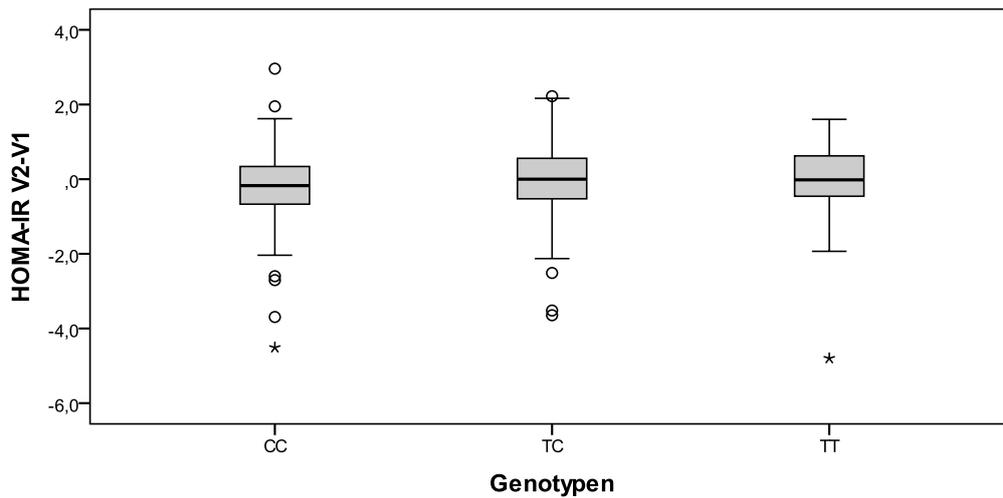


Abbildung 33: Änderung des HOMA-IR (Visit2-Visit1) nach Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. CC vs. TC: $p = 0,007$; CC vs. TT: $p = 0,018$

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

* = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Bezüglich der Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels zeigte die Genotypgruppe TC im Vergleich zu CC eine signifikant ($p = 0,009$) stärkere Reduzierung der Mittelwerte (siehe Abbildung 34).

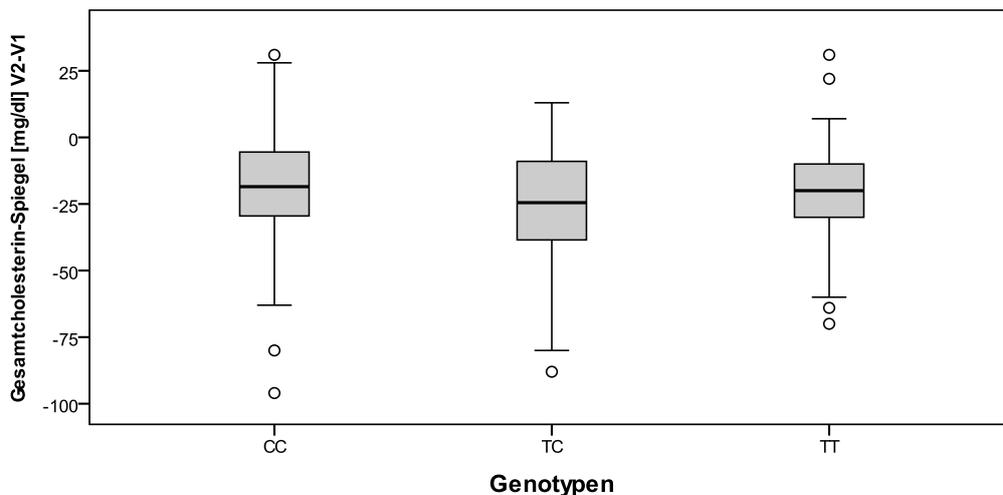


Abbildung 34: Änderung des Gesamtcholesterin-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. CC vs. TC: $p = 0,009$

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Bezüglich der Veränderung des LDL-Spiegels während des Therapieaufenthaltes zeigten die Genotypengruppen TC ($p = 0,002$) und TT ($p = 0,017$) im Vergleich zu CC eine signifikant stärkere Reduzierung der Werte (siehe Abbildung 35).

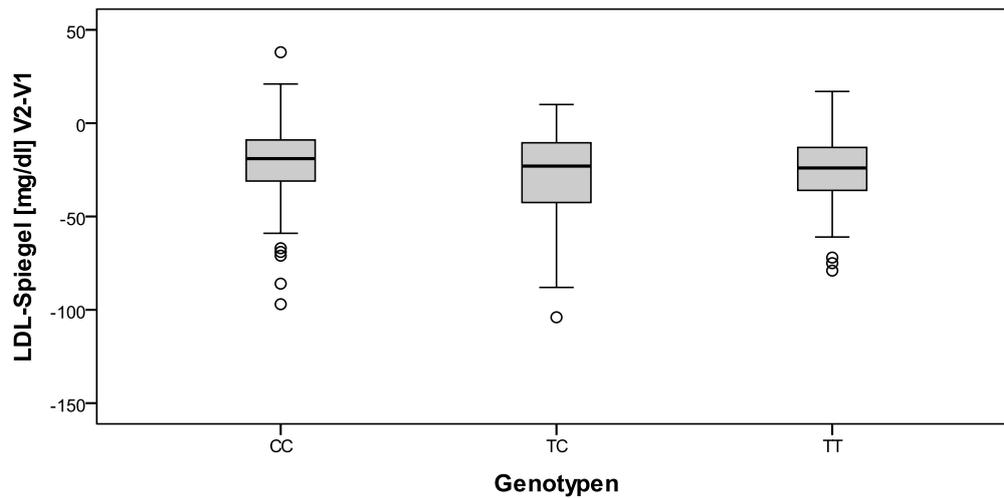


Abbildung 35: Änderung des LDL-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. CC vs. TC: p = 0,002; CC vs. TT: p = 0,017
o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

	Genotyp	n	Mittelwert	Gruppenvergleiche	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
						Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V2-V1**	CC	132	-0,42	CC vs. TC	-0,00	-0,03	0,02	0,883
	TC	152	-0,42	CC vs. TT	0,01	-0,02	0,05	0,391
	TT	55	-0,44	TC vs. TT	0,02	-0,02	0,05	0,325
HOMA-IR V2-V1*	CC	126	-0,27	CC vs. TC	-0,28	-0,47	-0,08	0,007
	TC	144	0,01	CC vs. TT	-0,33	-0,61	-0,06	0,018
	TT	47	0,06	TC vs. TT	-0,06	-0,33	0,21	0,680
Triglyzeride [mg/dl] V2-V1*	CC	129	6,0	CC vs. TC	0,0	-4,5	4,5	1,000
	TC	147	6,0	CC vs. TT	-3,6	-9,9	2,8	0,271
	TT	48	9,6	TC vs. TT	-3,6	-9,8	2,7	0,264
Gesamtcholesterin [mg/dl] V2-V1*	CC	128	-19,5	CC vs. TC	5,4	1,4	9,5	0,009
	TC	148	-24,9	CC vs. TT	3,4	-2,3	9,1	0,245
	TT	48	-22,8	TC vs. TT	-2,1	-7,7	3,5	0,464
HDL [mg/dl] V2-V1*	CC	127	0,8	CC vs. TC	1,7	-0,1	3,4	0,068
	TC	147	-0,9	CC vs. TT	1,7	-0,8	4,2	0,168
	TT	46	-0,9	TC vs. TT	0,0	-2,4	2,5	0,973
LDL [mg/dl] V2-V1*	CC	128	-21,0	CC vs. TC	5,7	2,0	9,3	0,002
	TC	144	-26,7	CC vs. TT	6,3	1,1	11,4	0,017
	TT	46	-27,3	TC vs. TT	0,6	-4,5	5,7	0,814

Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V2-V1*	CC	125	0,39	CC vs. TC	-0,01	-0,08	0,06	0,790
	TC	148	0,40	CC vs. TT	-0,04	-0,13	0,06	0,432
	TT	51	0,43	TC vs. TT	-0,03	-0,12	0,06	0,549

Tabelle 43: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der Veränderung (Visit2-Visit1) der jeweiligen Gruppen

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter, Geschlecht, Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

** = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

3.3.1.3 Gruppenvergleich bezüglich des C-Allel-Träger-Status bei Visit 1

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges des C-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den erhobenen phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (siehe Tabelle 44).

	C-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V1	Träger	290	2,77	0,03	-0,19	0,12	0,673
	Nicht-Träger	55	2,74				
HOMA-IR V1*	Träger	286	2,01	-0,26	-0,62	0,11	0,163
	Nicht-Träger	53	2,27				
Triglyzeride [mg/dl] V1*	Träger	288	65,1	6,9	-0,0	13,9	0,050
	Nicht-Träger	55	58,2				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V1*	Träger	287	158,6	8,7	-0,3	17,6	0,059
	Nicht-Träger	55	149,9				
HDL [mg/dl] V1*	Träger	285	50,1	-2,9	-6,5	0,7	0,115
	Nicht-Träger	54	53,0				
LDL [mg/dl] V1*	Träger	287	104,6	5,2	-4,4	14,8	0,288
	Nicht-Träger	54	99,4				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V1*	Träger	285	1,68	-0,01	-0,12	0,11	0,902
	Nicht-Träger	55	1,69				

Tabelle 44: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des C-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte: C-Allel-Träger - C-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter und Geschlecht.

3.3.1.4 Gruppenvergleich bezüglich des C-Allel-Träger-Status im Therapieverlauf

Die Träger des C-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 zeigten im Vergleich zu den Nicht-Trägern hinsichtlich der Veränderung der phänotypischen Werte im Therapieverlauf keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 45).

	C-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V2-V1**	Träger	284	-0,42	0,02	-0,01	0,04	0,319
	Nicht-Träger	55	-0,44				
HOMA-IR V2-V1*	Träger	270	-0,12	-0,18	-0,44	0,07	0,157
	Nicht-Träger	47	0,06				
Triglyzeride [mg/dl] V2-V1*	Träger	276	6,0	-3,6	-9,4	2,3	0,234
	Nicht-Träger	48	9,6				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V2-V1*	Träger	276	-22,4	0,5	-4,9	5,8	0,860
	Nicht-Träger	48	-22,9				
HDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	274	-0,1	0,8	-1,5	3,2	0,496
	Nicht-Träger	46	-0,9				
LDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	272	-24,0	3,3	-1,5	8,2	0,177
	Nicht-Träger	46	-27,3				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V2-V1*	Träger	273	0,40	-0,03	-0,12	0,05	0,458
	Nicht-Träger	51	0,43				

Tabelle 45: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des C-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der Veränderung (Visit2-Visit1): C-Allel-Träger - C-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter, Geschlecht, Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

** = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

3.3.1.5 Gruppenvergleich bezüglich des T-Allel-Träger-Status bei Visit 1

Beim Gruppenvergleich zwischen Trägern und Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 konnte bezüglich der phänotypischen Werte bei der Eingangsuntersuchung kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (siehe Tabelle 46).

	T-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V1	Träger	212	2,76	0,00	-0,11	0,12	0,988
	Nicht-Träger	133	2,76				
HOMA-IR V1*	Träger	208	2,12	0,17	-0,11	0,44	0,232
	Nicht-Träger	131	1,95				

Triglyzeride [mg/dl] V1*	Träger	211	62,4	-4,2	-9,4	1,1	0,119
	Nicht-Träger	132	66,6				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V1*	Träger	211	156,1	-2,9	-9,7	3,9	0,399
	Nicht-Träger	131	159,0				
HDL [mg/dl] V1*	Träger	208	51,2	1,6	-1,2	4,3	0,256
	Nicht-Träger	131	49,6				
LDL [mg/dl] V1*	Träger	209	103,22	-1,5	-8,6	5,9	0,713
	Nicht-Träger	132	104,57				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V1*	Träger	209	1,71	0,07	-0,02	0,15	0,136
	Nicht-Träger	131	1,64				

Tabelle 46: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des T-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
 mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte: T-Allel-Träger - T-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter und Geschlecht.

3.3.1.6 Gruppenvergleich bezüglich des T-Allel-Träger-Status im Therapieverlauf

Zwischen den Trägern und Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 konnte bezüglich der Änderung der Werte des HOMA-IR ($p = 0,002$, siehe Abbildung 36), des Gesamtcholesterinspiegels ($p = 0,011$, siehe Abbildung 37) und LDL-Spiegels ($p = 0,001$, siehe Abbildung 38) ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dabei zeigten die Nicht-Träger des T-Allels eine stärkere Reduzierung des HOMA-IR. Die Träger des T-Allels zeigten im Gruppenvergleich eine stärkere Reduzierung des Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegels. Die Änderung der restlichen Werte zeigte im Gruppenvergleich keinen signifikanten Zusammenhang mit dem T-Allel (siehe Tabelle 47).

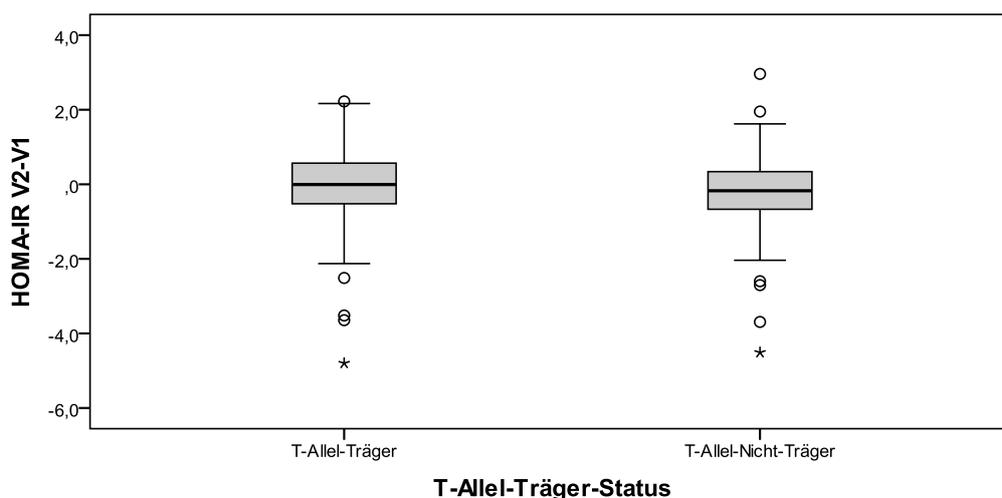


Abbildung 36: Änderung des HOMA-IR (Visit2-Visit1) nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,002$

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

* = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

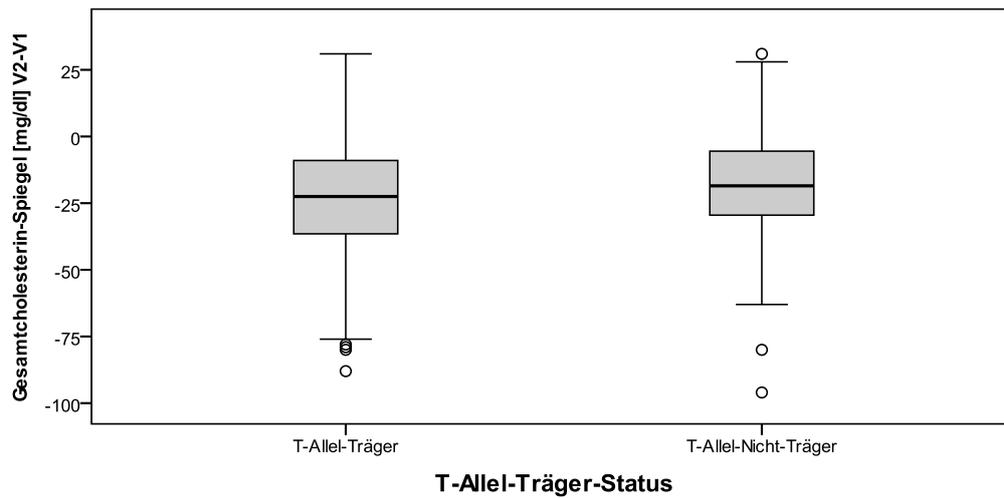


Abbildung 37: Änderung des Gesamtcholesterin-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,011$
o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

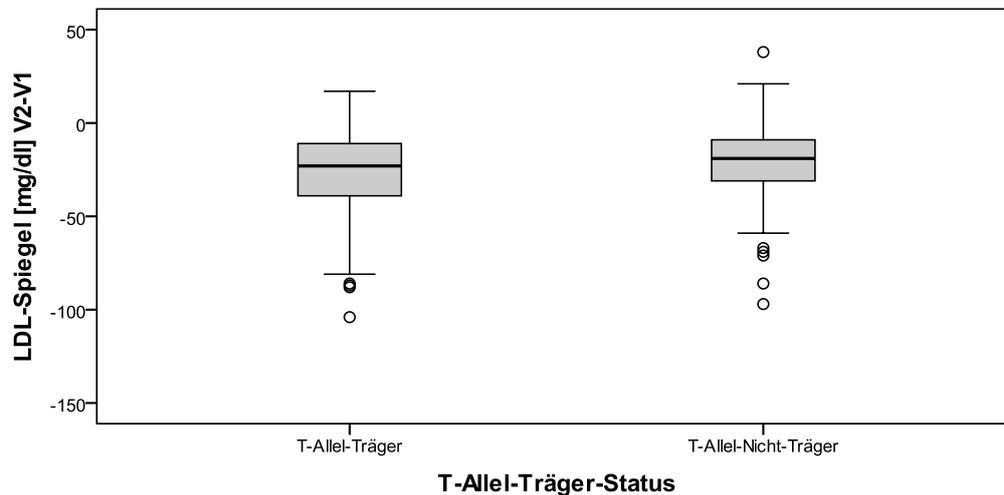


Abbildung 38: Änderung des Gesamtcholesterin-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,001$
o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

	T-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V2-V1**	Träger	207	-0,42	-0,00	-0,02	0,02	0,829
	Nicht-Träger	132	-0,42				
HOMA-IR V2-V1*	Träger	191	0,02	0,29	0,10	0,48	0,002
	Nicht-Träger	126	-0,27				
Triglyzeride [mg/dl] V2-V1*	Träger	195	6,9	0,9	-3,4	5,1	0,686
	Nicht-Träger	129	6,0				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V2-V1*	Träger	196	-24,4	-4,9	-8,8	-1,1	0,011
	Nicht-Träger	128	-19,5				

HDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	193	-0,9	-1,7	-3,3	0,01	0,051
	Nicht-Träger	127	0,8				
LDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	190	-26,8	-5,8	-9,3	-2,4	0,001
	Nicht-Träger	128	-21,0				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V2-V1*	Träger	199	0,41	0,02	-0,05	0,08	0,609
	Nicht-Träger	125	0,39				

Tabelle 47: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des T-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
 mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der Veränderung (Visit2-Visit1): T-Allel-Träger - T-Allel-Nicht-Träger
 95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter, Geschlecht, Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

** = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

3.3.2 Kandidatengen FTO rs7206010

3.3.2.1 Gruppenvergleich der Genotypen bei Visit 1

Beim Gruppenvergleich der Genotypen am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 zeigte die Genotypengruppe AA bei Visit1 bezüglich des BMI-SDS im Vergleich zu GA signifikant höhere Werte ($p = 0,017$) (siehe Abbildung 39).

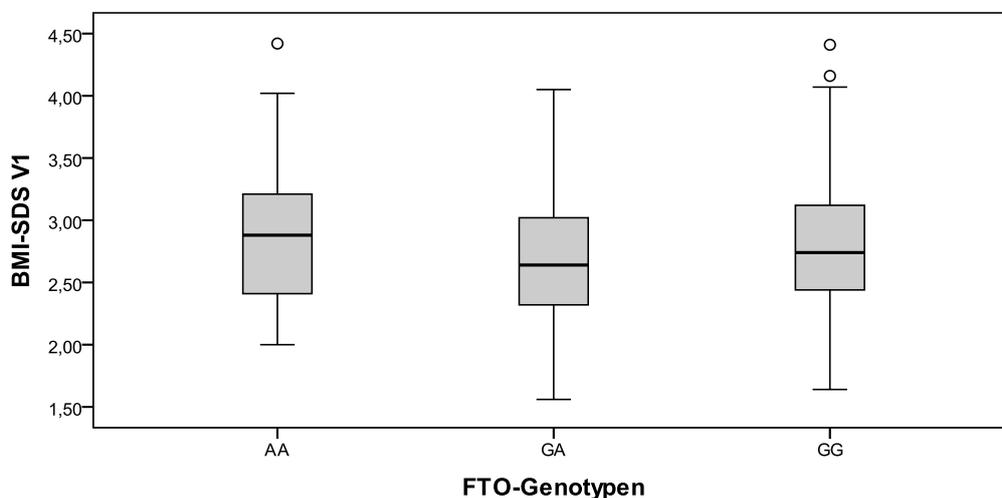


Abbildung 39: BMI-SDS bei der Eingangsuntersuchung nach Genotypen AA, GA und GG am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 dargestellt. AA vs. GA: $p = 0,017$

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Die Differenzen der Gruppenvergleiche bezüglich des HOMA-IR ($p = 0,020$) und des HDL-Spiegels ($p = 0,045$) zwischen den Genotypen AA und GG bei Visit 1 sind bei nicht signifikantem Test der Zwischensubjekteffekte ($p=0,61$ und $p=0,125$) als nicht signifikant zu werten. Die weiteren Gruppenvergleiche zeigten bezüglich der phänotypischen Werte bei der Eingangsuntersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypengruppen (siehe Tabelle 48).

	Genotyp	n	Mittelwert	Gruppenvergleiche	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
						Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V1	AA	43	2,90	AA vs. GA	0,21	0,03	0,38	0,024
	GA	148	2,69	AA vs. GG	0,10	-0,07	0,28	0,252
	GG	153	2,79	GA vs. GG	-0,10	-0,22	0,02	0,093
HOMA-IR V1*	AA	42	2,42	AA vs. GA	0,31	-0,09	0,75	0,126
	GA	144	2,09	AA vs. GG	0,50	0,08	0,92	(0,020) ¹
	GG	152	1,92	GA vs. GG	0,17	-0,11	0,45	0,241
Triglyzeride [mg/dl] V1*	AA	42	69,8	AA vs. GA	5,7	-2,6	14,0	0,180
	GA	147	64,1	AA vs. GG	7,5	-0,7	15,8	0,073
	GG	153	62,3	GA vs. GG	1,9	-3,6	7,3	0,499
Gesamtcholesterin [mg/dl] V1*	AA	41	156,3	AA vs. GA	-1,7	-12,5	9,2	0,763
	GA	147	158,0	AA vs. GG	-0,1	-10,9	10,7	0,983
	GG	153	156,5	GA vs. GG	1,6	-5,6	8,6	0,668
HDL [mg/dl] V1*	AA	41	47,3	AA vs. GA	-3,0	-7,3	1,4	0,176
	GA	145	50,3	AA vs. GG	-4,4	-8,7	-0,1	(0,045) ¹
	GG	152	51,7	GA vs. GG	-1,4	-4,3	1,4	0,327
LDL [mg/dl]*	AA	41	105,9	AA vs. GA	1,4	-10,2	12,9	0,816
	GA	147	104,6	AA vs. GG	3,7	-7,8	15,1	0,529
	GG	152	102,3	GA vs. GG	2,3	-5,2	9,8	0,547
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg]*	AA	43	1,69	AA vs. GA	-0,01	-0,12	0,14	0,887
	GA	147	1,68	AA vs. GG	-0,01	-0,14	0,13	0,929
	GG	149	1,69	GA vs. GG	-0,02	-0,11	0,07	0,730

Tabelle 48: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen AA, GA und GG am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter und Geschlecht.

¹ = Test der Zwischensubjekteffekte zeigte keinen signifikanten Zusammenhang

3.3.2.2 Gruppenvergleich der Genotypen im Therapieverlauf

Bei der Untersuchung der Veränderung der phänotypischen Werte während des stationären Therapieaufenthaltes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Genotypengruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 49).

	Genotyp	n	Mittelwert	Gruppenvergleiche	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
						Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V2-V1**	AA	43	-0,42	AA vs. GA	-0,01	-0,05	0,023	0,527
	GA	147	-0,41	AA vs. GG	0,01	-0,02	0,045	0,572
	GG	148	-0,43	GA vs. GG	0,02	-0,00	0,05	0,074
HOMA-IR V2-V1*	AA	41	-0,31	AA vs. GA	-0,23	-0,53	0,06	0,117
	GA	132	-0,08	AA vs. GG	-0,26	-0,55	0,04	0,085
	GG	143	-0,05	GA vs. GG	-0,02	-0,22	0,18	0,825
Triglyzeride [mg/dl] V2-V1*	AA	41	1,3	AA vs. GA	-5,8	-12,5	0,9	0,087
	GA	134	7,2	AA vs. GG	-6,0	-12,6	0,7	0,078
	GG	148	7,3	GA vs. GG	-0,1	-4,6	4,3	0,955
Gesamtcholesterin [mg/dl] V2-V1*	AA	40	-22,0	AA vs. GA	0,6	-6,0	6,7	0,855
	GA	134	-22,6	AA vs. GG	0,4	-5,7	6,5	0,904
	GG	149	-22,4	GA vs. GG	-0,2	-4,2	3,9	0,924
HDL [mg/dl] V2-V1*	AA	40	0,1	AA vs. GA	1,0	-1,6	3,7	0,488
	GA	132	-1,0	AA vs. GG	-0,4	-3,0	2,3	0,789
	GG	147	0,4	GA vs. GG	0,9	-3,3	0,4	0,121
LDL [mg/dl] V2-V1*	AA	40	-24,0	AA vs. GA	0,1	-5,5	5,6	0,983
	GA	131	-24,1	AA vs. GG	0,9	-4,5	6,4	0,737
	GG	146	-24,9	GA vs. GG	0,9	-2,8	4,6	0,640
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V2-V1*	AA	42	0,40	AA vs. GA	0,00	-0,10	0,10	0,953
	GA	139	0,40	AA vs. GG	-0,01	-0,11	0,09	0,912
	GG	142	0,41	GA vs. GG	-0,01	-0,08	0,06	0,802

Tabelle 49: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen AA, GA und GG am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der Veränderung (Visit2-Visit1) der jeweiligen Gruppen

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter, Geschlecht, Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

** = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

3.3.2.3 Gruppenvergleich bezüglich des A-Allel-Träger-Status bei Visit 1

Bei der Untersuchung des Probandenkollektivs auf Unterschiede zwischen Trägern und Nicht-Trägern des A-Allels am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 zeigte sich im Hinblick auf die phänotypischen Werte zu Therapiebeginn kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 50).

	A-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V1	Träger	191	2,74	-0,05	-0,06	0,17	0,332
	Nicht-Träger	153	2,79				
HOMA-IR V1*	Träger	186	2,16	0,24	-0,02	0,51	0,071
	Nicht-Träger	152	1,92				
Triglyzeride [mg/dl] V1*	Träger	189	65,4	3,1	-2,0	8,3	0,229
	Nicht-Träger	153	62,3				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V1*	Träger	188	157,6	1,1	-5,5	7,9	0,728
	Nicht-Träger	153	156,5				
HDL [mg/dl] V1*	Träger	186	49,6	-2,1	-4,8	0,6	0,126
	Nicht-Träger	152	51,7				
LDL [mg/dl] V1*	Träger	188	104,9	2,7	-4,5	9,7	0,469
	Nicht-Träger	152	102,2				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V1*	Träger	190	1,68	-0,01	-0,10	0,07	0,752
	Nicht-Träger	149	1,69				

Tabelle 50: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des A-Allel-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte: A-Allel-Träger - A-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter und Geschlecht.

3.3.2.4 Gruppenvergleich bezüglich des A-Allel-Träger-Status im Therapieverlauf

Zwischen Trägern und Nicht-Trägern des A-Allels am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 zeigte sich bezüglich der Veränderung der phänotypischen Werte im Verlauf des stationären Therapieaufenthaltes kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 51).

	A-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V2-V1**	Träger	190	-0,42	0,01	-0,00	0,04	0,094
	Nicht-Träger	148	-0,43				
HOMA-IR V2-V1*	Träger	173	-0,13	-0,07	-0,26	0,11	0,421
	Nicht-Träger	143	-0,06				

Triglyzeride [mg/dl] V2-V1*	Träger	175	5,8	-1,5	-5,6	2,7	0,495
	Nicht-Träger	148	7,3				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V2-V1*	Träger	174	-22,5	-0,1	-3,9	3,7	0,972
	Nicht-Träger	149	-22,4				
HDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	172	-0,7	-1,1	-2,8	0,50	0,169
	Nicht-Träger	147	0,4				
LDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	171	-24,1	0,9	-2,6	4,3	0,612
	Nicht-Träger	146	-24,9				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V2-V1*	Träger	181	0,40	-0,01	-0,07	0,06	0,806
	Nicht-Träger	142	0,41				

Tabelle 51: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des A-Allel-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren
 mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der Veränderung (Visit2-Visit1): A-Allel-Träger - A-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter, Geschlecht, Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

** = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

3.3.2.5 Gruppenvergleich bezüglich des G-Allel-Träger-Status bei Visit 1

Zwischen den Trägern und Nicht-Trägern des G-Allels am Polymorphismus des FTO-Gens rs7206010 zeigte sich bezüglich der HOMA-IR-Werte bei der Eingangsuntersuchung ein signifikanter ($p = 0,040$) Unterschied. G-Allel-Träger wiesen niedrigere Werte auf (siehe Abbildung 40).

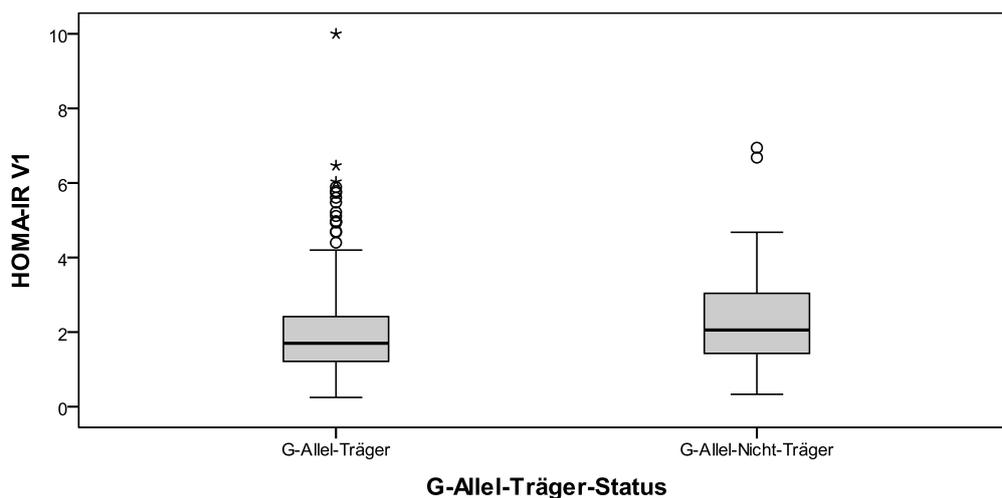


Abbildung 40: HOMA-IR bei der Eingangsuntersuchung nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des G-Allels am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,040$

o = Werte, die zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

* = Werte, die über dem 3-fachen Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Sonst konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 52).

	G-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V1	Träger	301	2,74	-0,16	-0,32	0,02	0,073
	Nicht-Träger	43	2,90				
HOMA-IR V1*	Träger	296	2,00	-0,42	-0,81	-0,02	0,040
	Nicht-Träger	42	2,42				
Triglyzeride [mg/dl] V1*	Träger	300	63,2	-6,6	-14,4	1,6	0,095
	Nicht-Träger	42	69,8				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V1*	Träger	300	157,2	0,8	-9,4	11,1	0,868
	Nicht-Träger	41	155,4				
HDL [mg/dl] V1*	Träger	297	51,0	3,7	-0,4	7,8	0,073
	Nicht-Träger	41	47,3				
LDL [mg/dl] V1*	Träger	299	103,4	-2,5	13,4	8,3	0,643
	Nicht-Träger	41	105,9				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V1*	Träger	296	1,68	-0,01	-0,13	0,12	0,979
	Nicht-Träger	43	1,69				

Tabelle 52: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des T-Allels-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren

mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte: T-Allel-Träger - T-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemeinem linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter und Geschlecht.

3.3.2.6 Gruppenvergleich bezüglich des G-Allel-Träger-Status im Therapieverlauf

Bei der Veränderung der phänotypischen Werte während des Therapieaufenthaltes konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Trägern und Nicht-Trägern des G-Allels am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 ermittelt werden (siehe Tabelle 53).

	G-Allel	n	Mittelwert	mittlere Differenz	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
					Untergrenze	Obergrenze	
BMI-SDS V2-V1**	Träger	295	-0,42	0,00	-0,03	0,03	0,997
	Nicht-Träger	43	-0,42				
HOMA-IR V2-V1*	Träger	275	-0,06	0,25	-0,03	0,52	0,080
	Nicht-Träger	41	-0,31				
Triglyzeride [mg/dl] V2-V1*	Träger	282	6,9	5,3	-0,4	12,2	0,065
	Nicht-Träger	41	1,6				
Gesamtcholesterin [mg/dl] V2-V1*	Träger	283	-22,5	-0,5	-6,2	5,3	0,873
	Nicht-Träger	40	-21,0				

HDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	279	-0,2	-0,3	-2,8	2,2	0,811
	Nicht-Träger	40	0,1				
LDL [mg/dl] V2-V1*	Träger	277	-24,5	-0,5	-5,7	4,7	0,844
	Nicht-Träger	40	-24,0				
Relative Leistungsfähigkeit [W/kg] V2-V1*	Träger	281	0,40	0,00	-0,09	0,10	0,977
	Nicht-Träger	42	0,40				

Tabelle 53: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des G-Allel-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

n = Anzahl der Probanden in der jeweiligen Gruppe, von denen die zur Auswertung relevanten Daten vollständig waren

mittlere Differenz = Differenz der Mittelwerte der Veränderung (Visit2-Visit1): G-Allel-Träger - G-Allel-Nicht-Träger

95%-Konfidenzintervall = 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte

p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse, der mittels allgemein linearem Modell errechnet wurde

* = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Alter, Geschlecht, Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

** = Confounder-Adjustierung der Mittelwerte, der Gruppenvergleiche und des p-Wertes für Ausgangswert bei V1 und Therapiedauer.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei der Betrachtung des Gesamtkollektives während des stationären Therapieaufenthaltes eine signifikante Reduzierung des BMI-SDS, des Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegels sowie eine Steigerung der relativen Leistungsfähigkeit. Auch wurden signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Veränderung der Parameter im Verlauf beobachtet, wobei die Gruppe der Jungen den BMI-SDS sowie den Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegel im Vergleich zur Mädchengruppe signifikant stärker reduzieren konnte. Das weibliche Probandenkollektiv steigerte hingegen im Vergleich zu den Jungen den Triglyzeridspiegel während des Therapieaufenthaltes signifikant stärker. Es wurden ebenfalls Effekte der genetischen Parameter auf die erhobenen phänotypischen Parameter und deren Veränderung im Therapieverlauf festgestellt. Bezüglich des UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 zeigte die Genotypengruppe CC eine signifikant stärkere Reduzierung des HOMA IR als die Gruppen TC und TT im Verlauf des Aufenthaltes. Die Gruppe der T-Allel-Nicht-Träger konnte den HOMA IR ebenfalls signifikant stärker reduzieren. Die Genotypengruppe TC reduzierte den Gesamtcholesterinspiegel im Verlauf signifikant stärker als die Gruppe CC. Ebenso zeigte die Gruppe der T-Allel-Träger eine signifikant stärkere Reduzierung des Gesamtcholesterinspiegels als die Gruppe der T-Allel-Nicht-Träger. Die Genotypengruppen TT und TC reduzierten den LDL-Spiegel signifikant stärker als die Gruppe CC. Auch zeigte die Gruppe der T-Allel-Träger eine signifikant größere Reduzierung des LDL-Spiegels als die T-Allel-Nicht-Träger. Bezüglich des FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 zeigte die Genotypengruppe GA bei der Eingangsuntersuchung einen niedrigeren BMI-SDS als die Gruppe AA. Die Gruppe der G-Allel-Träger zeigte bei Visit 1 einen niedrigeren HOMA IR als die Gruppe der G-Allel-Nicht-Träger.

4.1 Körpergewicht und BMI-SDS

Durch die Teilnahme am Therapieprogramm der Klinik Schönsicht konnten einige Risikofaktoren im Probandenkollektiv signifikant reduziert werden. Das Körpergewicht reduzierte sich im Durchschnitt um $9,6 \pm 3,7$ kg. Der BMI-SDS des Gesamtkollektives hat sich im Laufe der Therapie signifikant ($p < 0,001$) um $0,42 \pm 0,14$ reduziert. Die männlichen Probanden konnten den BMI-SDS während des Therapieaufenthaltes im Vergleich zur Mädchengruppe stärker reduzieren. Vergleichbare Studien kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Therapien mit entsprechender Lebensstilintervention sowohl ambulant als auch stationär eine signifikante Reduzierung des Körpergewichtes bewirken. Die Verwendung unterschiedlicher Scores und Einheiten (BMI-SDS, BMI-Perzentile, BMI Z-Score) und die unterschiedliche Therapiedauer erschwert jedoch die Vergleichbarkeit. Der BMI Z-Score ist dem BMI-SDS ähnlich. Er wird jedoch anhand einer anderen Referenzpopulation (2000 CDC Growth Charts for the United States) berechnet (Kuczmarski et al. 2002³⁹). Die Teilnahme adipöser Kinder an einem ähnlichen 2-Wochen-Sommerncamp ($n=21$, Durchschnittsalter $11,4 \pm 1,4$ Jahre, Therapiedauer 2 Wochen, multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) führte zur einer signifikanten Reduktion des Körpergewichtes, des BMI und des BMI Z-Score, wobei in dieser Studie die Jungen den BMI signifikant stärker reduzierten. Beim Vergleich der Reduzierung des BMI Z-score zwischen den beiden Geschlechtern wurde im Gegensatz zu unserer Studie jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden (siehe Tabelle 54) (Wong et al. 2009⁸¹).

	Körpergewicht [kg] V2-V1	BMI [kg/m ²] V2-V1	BMI-Z-Score V2-V1
Gesamt	-3,7 ± 1,2	-1,60 ± 0,48	-0,12 ± 0,06
Jungen	-5,2 ± 0,4 kg	-2,2 ± 0,3	keine Angabe
Mädchen	-3,3 ± 1,0	-1,4 ± 0,4	keine Angabe

Tabelle 54: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes, des BMI und des BMI-Z-Score mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der Studie von Wong et al. mit stationärem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 2 Wochen (n=21).

Auch Knöpfli et. al. konnten im Rahmen einer multidisziplinären 8-Wochen-Intervention (n=130, Durchschnittsalter 13,8 [12,1, 15,0] (Median [25. und 75. Perzentile]), stationäres multimodales Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) eine signifikante Reduzierung des Körpergewichtes und des BMI nachweisen. Hier war der Gewichtsverlust und die Reduzierung des BMI bei den Jungen im Vergleich zu den Mädchen signifikant stärker ausgeprägt (siehe Tabelle 55) (Knöpfli et al. 2008³³).

	Körpergewicht [kg] V2-V1	BMI [kg/m ²] V2-V1
Gesamt	-12,7 (-10,6, -16,6)	-5,0 (-4,5, -5,8)
Jungen	-13,7 (-11,7, -17,3)	-5,5 (-4,7, -6,4)
Mädchen	-11,6 (-9,6, -13,2)	-4,6 (-3,9, -5,1)

Tabelle 55: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes und des BMI mit 25. und 75. Perzentile bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der Studie von Knöpfli et al mit stationärem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 8 Wochen (n=130).

Nemet et. al zeigten in einer ähnlichen Studie (n=24, Durchschnittsalter 11,3 ± 2,8, Therapiedauer 3 Monate, Kontrollgruppe n=22, Matching bzgl. Alter und Geschlecht, multimodales ambulantes Therapieprogramm) eine signifikante Reduktion des Körpergewichtes und BMI der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Werte unterschieden sich auch 1 Jahr nach Interventionsbeginn signifikant zwischen beiden Gruppen. Die Reduzierung des Körpergewichtes im Verlauf der Therapie zeigt sich bei diesem ambulanten Therapieprogramm trotz längerer Therapiedauer jedoch deutlich geringer als in unserer und vergleichbaren Studien mit stationärem Therapieprogramm (siehe Tabelle 56) (Nemet et al. 2005⁴⁹).

	Zeitpunkt der Nachuntersuchung [Monate nach Therapieende]	Körpergewicht [kg] V2-V1	BMI [kg/m ²] V2-V1
Gesamt	0	-2,8 ± 2,3	-1,7 ± 1,1
Gesamt (Kontrollgruppe)	0	-1,2 ± 2,2	-0,2 ± 1,0
Gesamt	9	0,6 ± 6,0	-1,7 ± 2,3
Gesamt (Kontrollgruppe)	9	5,3 ± 2,7	0,6 ± 0,9

Tabelle 56: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes und des BMI mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung und 1 Jahr nach Interventionsbeginn der Studie von Nemet et al. mit ambulantem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 3 Monaten (n=24, n Kontrollgruppe=22).

Huelsing et al. zeigten in ihrer Studie, dass Teilnehmer eines Summercamps (n = 76, Durchschnittsalter 13,6 ± 1,9 Jahre, Therapiedauer 4 bzw. 8 Wochen, multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) ihren BMI, ihren BMI-Z-Score sowie das Körpergewicht signifikant reduzieren

konnten siehe (Tabelle 57) (Huelsing et al. 2010²⁷). Das Ausmaß der Reduzierung des Körpergewichts in kg ist verglichen mit unserer Studie relativ ähnlich.

	Körpergewicht [kg] V2-V1	BMI [kg/m ²] V2-V1	BMI-Z-Score V2-V1
Gesamt (4 Wochen)	-7,1 ± 2,5	-2,8 ± 0,8	-0,21 ± 0,09
Gesamt (8 Wochen)	-13,9 ± 5,5	-5,6 ± 1,8	-0,32 ± 0,19
Gesamt (kombiniert)	-8,3 ± 1,9	-3,29 ± 1,50	-0,23 ± 0,13

Tabelle 57: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes (Umrechnung lb/kg = 2,205), des BMI und des BMI-Z-Score mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der 4- und 8-Wochen-Therapie-Gruppe sowie beider Gruppen kombiniert der Studie von Huelsing et al. mit stationärem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 4 beziehungsweise 8 Wochen (n=76).

Auch Gately et al. zeigten in ihrer Studie (n = 185, Durchschnittsalter 13,9 Jahre, Therapiedauer 2 - 6 Wochen (durchschnittliche Therapiedauer ± Standardabweichung: 29 ± 11 Tage), multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität), 2 Kontrollgruppen (übergewichtig, normalgewichtig) ohne Intervention, Matching bzgl. Alter), dass die Teilnehmer das Körpergewicht, den BMI und den BMI-SDS im Durchschnitt signifikant reduzieren konnten (siehe Tabelle 58), wobei die Werte der erwähnten Parameter der Kontrollgruppen im Verlauf ohne Intervention stiegen. Ein längerer Aufenthalt war bei der Studie mit besseren Ergebnissen assoziiert (Gately et al. 2005¹⁸). Die Veränderung von Körpergewicht und insbesondere BMI-SDS im Therapieverlauf zeigt sich im Vergleich zu unserer Studie trotz ähnlicher Therapiedauer geringer.

	Körpergewicht [kg] V2-V1	BMI [kg/m ²] V2-V1	BMI-SDS V2-V1
Probanden	-6 ± 1,6	-2,4 ± 0,4	-0,28 ± 0,06
Kontrollgruppe übergewichtig	+2,2 ± 0	+0,5 ± 0,1	+0,05 ± 0,02
Kontrollgruppe normalgewichtig	+1,2 ± 0,1	+1,2 ± 0,1	0,13 ± 0,02

Tabelle 58: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes, des BMI und des BMI-SDS mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der Studie von Gately et al. mit stationärem Therapieprogramm und einer durchschnittlichen Therapiedauer von 29 Tagen (n=185, Kontrollgruppe übergewichtig=38, Kontrollgruppe normalgewichtig=56)

Die Auswertung unserer Studie zeigte, dass ein multimodales Therapieprogramm eine signifikante Reduzierung des Körpergewichts und des BMI-SDS bewirken kann. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Resultaten anderer Studien, die die Ergebnisse von stationären als auch ambulanten Interventionen untersuchen. Sowohl die Therapiedauer als auch das Geschlecht scheinen einen wesentlichen Einfluss auf die Reduzierung des Körpergewichtes, des BMI sowie des BMI-SDS beziehungsweise BMI-Z-Score zu haben. Ein direkter Vergleich des absoluten Ausmaßes der Reduzierung dieser Parameter im Therapieverlauf zwischen unserer Studie und ähnlichen Studien ist bei unterschiedlichen Therapiedauern erschwert.

4.2 HOMA-IR

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Kollektiv wies bei Visit 1 einen HOMA-IR von $2,05 \pm 1,24$ und bei Visit 2 einen HOMA-IR von $1,96 \pm 1,07$ auf. Die Veränderung im Laufe der Therapie war nicht signifikant ($p = 0,092$). Im Gegensatz dazu zeigten Hobkirk et al. in ihrer Studie bei Probanden ($n = 75$) im Alter von 8 - 18 Jahren eine signifikante Veränderung des HOMA-IR von $3,7 \pm 2,5$ bei der Eingangsuntersuchung auf $2,6 \pm 1,7$ nach einer 30 (± 12)-tägigen stationären Lebensstilintervention (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität) (Hobkirk et al. 2012²⁶). Auch Nemet et al. zeigten im Rahmen ihrer Studie ($n = 41$, Alter: 6 - 13 Jahre, Therapiedauer 3 Monate, multimodales Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität), 1 Kontrollgruppe ohne kontrollierte Intervention, Matching bzgl. Alter, Geschlecht und Reife) eine signifikante Reduktion des HOMA-IR von $0,9 \pm 0,5$ bei der Eingangsuntersuchung auf $0,7 \pm 0,4$ bei der Ausgangsuntersuchung (Nemet et al. 2013⁵⁰). Im Vergleich zu unserer Studie ist der HOMA-IR in der Studie von Nemet et al. sowohl in der Eingangs- als auch in der Ausgangsuntersuchung deutlich niedriger. Nemet et al. haben jedoch ein jüngeres Probandenkollektiv untersucht und Probanden mit fortgeschrittener Pubertät (ab Tanner-Stadium 3) ausgeschlossen. Guzzaloni et al. konnten in ihrer Studie mit 405 adipösen Kindern und Jugendlichen zeigen, dass mit höheren Tanner-Stadien auch höhere HOMA-IR-Werte einhergehen (Guzzaloni et al. 2002²⁰). Roemmich et al. kamen in ihrer Studie mit 61 Probanden im präpubertären, pubertären und spätpubertären Altersbereich zu dem Ergebnis, dass die spätpubertäre Gruppe im Vergleich zur präpubertären und pubertären Gruppe signifikant höhere HOMA-IR-Werte aufwies (Roemmich et al. 2002⁶¹). Ähnlich wie in unserer Studie konnten auch Vos et al. bei adipösen Kindern ($n = 36$, Alter: 8 - 17 Jahre) trotz signifikanter Änderung des BMI-SDS (von anfangs $4,2 \pm 0,7$ auf $4,0 \pm 0,9$, $p < 0,01$) keine signifikante Änderung des HOMA-IR nach einer 3-monatigen multidisziplinären ambulanten Therapieintervention (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie) feststellen. Das Therapieprogramm beinhaltete jedoch keine sportliche Aktivität, was die Vergleichbarkeit erschwert (Vos et al. 2011⁷¹). Auch Monzavi et al. konnten in ihrer Studie ($n = 109$, Alter 8 - 16 Jahre, Therapiedauer 12 Wochen, multimodales ambulantes Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) bei den Probanden trotz signifikanter Reduzierung des BMI-SDS, Gesamt-Cholesterin- und LDL-Spiegels keine signifikante Änderung des HOMA-IR im Therapieverlauf feststellen (Monzavi et al. 2006⁴⁷). Dies deckt sich mit den Resultaten unserer Studie. Im Gegensatz zu unserer Studie konnten Kelishadi et al. in ihrer Studie ($n = 35$, Alter: 12 - 18 Jahre (Durchschnittsalter $14,1 \pm 2,2$ Jahre), Therapiedauer 6 Wochen, multimodales Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) eine signifikante Reduzierung des HOMA-IR von $5,4 \pm 0,8$ bei Therapiebeginn auf $4,2 \pm 0,9$ nach Absolvierung des Therapieprogrammes feststellen (Kelishadi et al. 2008³⁰). Mehrere Studien zeigen, dass multimodale Therapieprogramme nicht zwingend einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des HOMA-IR im Verlauf zu haben scheinen. Auch in unserer Studie hat sich der durchschnittliche HOMA-IR im Therapieverlauf nicht signifikant geändert.

4.3 Lipidprofil

Der mittlere Triglyzeridspiegel des Gesamtkollektivs erhöhte sich in der vorliegenden Studie signifikant ($p < 0,001$) von anfangs $64,1 \pm 24,7$ mg/dl auf $70,7 \pm 29,9$ mg/dl. Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung war nur die mittlere Erhöhung des Triglyzeridspiegels der Mädchen von $66,4 \pm 24,5$ mg/dl bei Visit 1 auf $76,5 \pm 29,7$ mg/dl bei Visit 2 signifikant ($p < 0,001$). Auch steigerten die Mädchen ihren durchschnittlichen Triglyzeridspiegel im Vergleich zu den Jungen signifikant ($p < 0,001$) stärker. Im Gegensatz dazu stellten Hobkirk et al. bei Probanden ($n = 75$) im Alter von 8 - 18 Jahren eine günstige und signifikante Veränderung des Triglyzeridspiegels nach einer 30 (± 12)-tägigen stationären Lebensstilintervention (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität) mit dem Ziel der Gewichtsreduktion fest (siehe Tabelle 59) (Hobkirk et al. 2012²⁶).

	Triglyzeride [mmol/l]	Gesamt- cholesterin [mmol/l]	LDL- Cholesterin [mmol/l]	HDL- Cholesterin [mmol/l]
V1	$1,11 \pm 0,49$	$4,15 \pm 0,69$	$2,48 \pm 0,57$	$1,20 \pm 0,24$
V2	$0,84 \pm 0,31$	$3,27 \pm 0,58$	$1,80 \pm 0,45$	$1,11 \pm 0,23$

Tabelle 59: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels, des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der stationären Intervention der Studie von Hobkirk et al. mit einer Therapiedauer von 1 Monat ($n=75$).

In der Studie von Poeta et al. ($n = 22$, Alter: 8 - 11 Jahre, Therapiedauer 12 Wochen, multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität), Kontrollgruppe ohne Intervention $n = 22$, Matching bzgl. Alter und Geschlecht) zeigte sich während des stationären Therapieaufenthaltes keine signifikante Änderung des Triglyzeridspiegels (siehe Tabelle 60) (Poeta et al. 2013⁵⁷).

	Triglyzeride [md/dl]	Gesamt- cholesterin [md/dl]	LDL- Cholesterin [md/dl]	HDL- Cholesterin [md/dl]
Probanden V1	93,0 (77,5-111,9)	$209,3 \pm 49,2$	$130,9 \pm 45,3$	$58,6 \pm 11,6$
Probanden V2	82,5 (68,0-101,0)	$184,8 \pm 41,1$	$112,7 \pm 40,7$	$54,4 \pm 14,0$
Kontrollgruppe V1	85,5 (64,7-118,0)	$192,7 \pm 34,5$	$113,6 \pm 27,1$	$60,5 \pm 16,1$
Kontrollgruppe V2	94,0 (62,2-134,7)	$177,4 \pm 24,7$	$107,8 \pm 19,8$	$47,8 \pm 18,7$

Tabelle 60: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels mit Angabe des Interquartilabstandes sowie des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der stationären Intervention der Studie von Poeta et al. mit einer Therapiedauer von 3 Monaten ($n=22$, n Kontrollgruppe=22).

Hingegen konnten Monzavi et al. in ihrer Studie ($n = 109$, Alter 8 - 16 Jahre, Therapiedauer 12 Wochen, multimodales ambulantes Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) eine signifikante Reduzierung des Triglyzeridspiegels von $148,1 \pm 11,5$ mg/dl bei der Eingangsuntersuchung auf $120,8 \pm 8,7$ mg/dl nach Abschluss der Therapie feststellen (siehe Tabelle 61) (Monzavi et al. 2006⁴⁷).

	Triglyzeride [md/dl]	Gesamt- cholesterin [md/dl]	LDL- Cholesterin [md/dl]	HDL- Cholesterin [md/dl]
V1	148.1 ± 11.5	183.0 ± 5.9	109.9 ± 4.7	42.5 ± 1.7
V2	120.8 ± 8.7	171.8 ± 5.3	103.3 ± 4.9	41.7 ± 1.6

Tabelle 61: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels, des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der ambulanten Intervention der Studie von Monzavi et al. mit einer Therapiedauer von 3 Monaten (n=109).

Ebenso zeigte das Probandenkollektiv in der Studie von Kelishadi et al. (n = 35, Alter: 12 - 18 Jahre (Durchschnittsalter 14,1 ± 2,2 Jahre), Therapiedauer 6 Wochen, multimodales Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine signifikante Reduzierung des Triglyzeridspiegels von 1,7 ± 0,2 mmol/l vor der Intervention auf 1,4 ± 0,1 mmol/l nach der Therapie (siehe Tabelle 62) (Kelishadi et al. 2008³⁰).

	Triglyzeride [mmol/l]	Gesamt- cholesterin [mmol/l]	LDL- Cholesterin [mmol/l]	HDL- Cholesterin [mmol/l]
V1	1,7 ± 0,2	4,8 ± 0,4	3,1 ± 0,5	1,02 ± 0,05
V2	1,4 ± 0,1	3,7 ± 0,5	2,7 ± 0,4	1,1 ± 0,06

Tabelle 62: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels, des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der Intervention der Studie von Kelishadi et al. mit einer Therapiedauer von 6 Wochen (n=35).

Gajewska et al. konnten nur bei Probanden (Alter: 4 - 10 Jahre) mit 10-prozentiger Reduktion des BMI nach 3 Monaten Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität) eine Verringerung des Triglyzeridspiegels von 77,9 ± 28,5 mg/dl bei der Eingangsuntersuchung auf 60,7 ± 17,5 mg/dl nach der Intervention feststellen. Bei Probanden ohne signifikante Veränderung des BMI änderte sich auch der Triglyzeridspiegel nicht signifikant (Gajewska et al. 2010¹⁷). Bei Teilnehmern (n = 130, Alter: 4 - 14 Jahre) des "Obeldicks"-Therapieprogrammes wurde im Verlauf eines Jahres nur bei Probanden mit einer Reduktion des BMI-SDS um 0,5 oder mehr eine signifikante Reduktion des mittleren Triglyzeridspiegels von 114 ± 50 mg/dl bei der Eingangsuntersuchung auf 94 ± 32 mg/dl nach der Intervention festgestellt. Probanden, die eine geringere Reduzierung ihres BMI-SDS aufwiesen, konnten den mittleren Triglyzeridspiegel im Verlauf nicht signifikant reduzieren. (Reinehr et al. 2004⁵⁹). In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Veränderung des Triglyzeridspiegels durch eine multimodale Therapieintervention. Mehrere Studien zeigen, dass die Veränderung des mittleren Triglyzeridspiegels während einer Therapieintervention an die Gewichtsreduktion gekoppelt ist. In unserer Studie steigerte sich der Triglyzeridspiegel des Gesamtkollektives im Therapieverlauf signifikant. Die Beobachtung des Gesamtkollektives und nach Geschlechtern aufgeteilt zeigte in der vorliegenden Studie eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen Gesamtcholesterinspiegels (Gesamtkollektiv: -22,6 ± 21,5 mg/dl, p < 0,001; Jungen: -31,2 ± 22,9 mg/dl, p < 0,001; Mädchen: -16,8 ± 18,4 mg/dl, p < 0,001) und des LDL-Spiegels (Gesamtkollektiv: -24,6 ± 21,7 mg/dl, p < 0,001; Jungen: -32,3 ± 22,7 mg/dl, p < 0,001; Mädchen: -19,1 ± 19,3 mg/dl, p < 0,001) im Laufe der Therapie. Hierbei konnten die Jungen beide mittleren Werte signifikant (p < 0,001) stärker reduzieren. Die Veränderung des HDL-Spiegels hingegen war nicht

signifikant. Eine Meta-Analyse über 38 Studien aus den Jahren 1975 - 2010, die den Effekt einer Lebensstilintervention auf kardio-metabolische Parameter zum Thema hatten, zeigte ebenfalls positive Effekte auf die Entwicklung des Triglyzeridspiegels (-0.15 mmol/L, 95% KI: -0,24 bis -0,07) und des LDL-Spiegels (-0,30 mmol/L, 95%-KI: -0,45 bis -0.15) im Laufe der Therapien. Bezüglich der Veränderung der HDL-Konzentration wurde in der Metaanalyse wie auch in unserer Studie keine signifikante Veränderung beobachtet (Ho et al. 2012²⁵). Eine direkte Vergleichbarkeit mit unserer Studie ist aufgrund des Charakters einer Meta-Analyse nicht möglich. Dennoch zeigen sich ähnliche Tendenzen. Poeta et al. stellten in ihrer Studie (n = 22, Alter: 8 - 11 Jahre, Therapiedauer 12 Wochen, multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität), Kontrollgruppe ohne Intervention n = 22, Matching bzgl. Alter und Geschlecht) eine signifikante Reduzierung des BMI, des Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegels, jedoch wie auch in unserer Studie keine signifikante Veränderung des HDL-Cholesterinspiegels fest (siehe Tabelle 60) (Poeta et al. 2013⁵⁷). Trotz längerem Therapieprogramm zeigte sich die Reduzierung des LDL-Spiegels in der Studie von Poeta et al. im Vergleich zu unserer Studie geringer. Die Reduzierung des Gesamtcholesterin-Spiegels war in beiden Studien ähnlich. Hobkirk et al. stellten eine signifikante Reduzierung des Gesamtcholesterin-, LDL- und HDL-Cholesterinspiegels nach 1-monatiger stationärer Therapieintervention bei Kindern und Jugendlichen fest (siehe Tabelle 59) (Hobkirk et al. 2012²⁶). Hier zeigte sich die Reduzierung des Gesamtcholesterin-Spiegels um 34,0 mg/dl (nach Umrechnung vom mmol/l in mg/dl (Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Uniklinik Düsseldorf 2015⁸⁵)) im Vergleich zu unserer Studie stärker ausgeprägt. Die Veränderung des LDL-Cholesterin-Spiegels hingegen zeigte sich bei Hobkirk et al. mit -26,3 mg/dl im Vergleich zu unserer Studie ähnlich. Im Gegensatz zu unserer Studie reduzierte sich der mittlere HDL-Cholesterin-Spiegel signifikant. In der Studie von Monzavi et al. konnten die Probanden wie auch in unserer Studie den Gesamt-Cholesterin-Spiegel sowie den LDL-Cholesterin-Spiegel im Verlauf der 12-wöchigen ambulanten Therapie signifikant reduzieren (siehe Tabelle 61). Allerdings war die Reduzierung des Gesamt-Cholesterin-Spiegels um 11,2 mg/dl sowie des LDL-Cholesterin-Spiegels um 6,6 mg/dl im Vergleich zu unserer Studie trotz längerer Therapiedauer geringer ausgeprägt. Es zeigte sich jedoch ähnlich wie zu unseren Ergebnissen keine signifikante Änderung des HDL-Cholesterin-Spiegels durch das Therapieprogramm (siehe Tabelle 61) (Monzavi et al. 2006⁴⁷). Kelishadi et al. konnten in ihrer Studie eine signifikante Änderung des Gesamt-Cholesterin-Spiegels sowie LDL-Cholesterin-Spiegels während des 6-wöchigen Therapieprogrammes feststellen. Auch in dieser Studie zeigte sich keine signifikante Änderung des HDL-Spiegels. Die Reduzierung des Gesamt-Cholesterin-Spiegels zeigte sich bei Kelishadi et al. mit 42,5 mg/dl stärker und die Reduzierung des LDL-Spiegels mit 15,4 mg/dl schwächer ausgeprägt als in unserer Studie (siehe Tabelle 62) (Kelishadi et al. 2008³⁰). Studien, die die Effekte eines Therapieprogrammes mit Lebensstilintervention bei Kindern und Jugendlichen untersuchen, zeigten mehrheitlich, dass sich der mittlere Gesamt-Cholesterinspiegel sowie der mittlere LDL-Cholesterinspiegel durch die Therapie signifikant reduzierten. Dieser Effekt lässt sich auch in der vorliegenden Studie nachvollziehen. In Bezug auf die Veränderung der Triglyzeride und des HDL-Cholesterinspiegels zeigen sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse. Während eine Reihe von Studien keine signifikante Änderung des Triglyzeridspiegels während einer Intervention nachwies, war in anderen Untersuchungen die Reduzierung des Triglyzeridspiegels an die Verringerung des BMI beziehungsweise BMI-SDS gekoppelt. In der vorliegenden Studie stieg der Triglyzeridspiegel im Therapieverlauf signifikant an. Bei der geschlechtsspezifischen Untersuchung betraf dies jedoch nur die Mädchengruppe. Der HDL-Cholesterinspiegel zeigte im Therapieverlauf

hingegen keine signifikante Änderung. Zu diesem Ergebnis kamen auch einige weitere Studien. Hobkirk et al. stellten sogar eine Reduzierung des HDL-Cholesterinspiegels im Verlauf fest (Hobkirk et al. 2012²⁶). Eine Meta-Analyse, die die Ergebnisse von 25 Studien aus den Jahren 1966 bis 2005 mit dem Inhalt der Effekte von aerobem Training auf den HDL-Cholesterinspiegel untersuchte, zeigt, dass der Spiegel durch das Training signifikant gesteigert wird (Kodama et al. 2007³⁴). Allerdings scheint es einen Schwellenwert zu geben, ab welchem die Veränderung eintritt. In der Meta-Analyse kam es nur zu einer signifikanten Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels, wenn die Trainingsdauer 120 Minuten pro Woche überschritt oder mindestens 900 kcal durch das Training verbraucht wurden. Außerdem konnten Probanden mit initial höherem Gesamt-Cholesterinspiegel (> 220 mg/dl) oder niedrigem BMI (< 28 kg/m²) den HDL-Cholesterinspiegel im Therapieverlauf signifikant stärker steigern. Allerdings untersuchte die Meta-Analyse lediglich Studien mit Probanden, die älter als 20 Jahre waren und ausschließlich körperliches Training ohne eine Ernährungsumstellung durchgeführt hatten. Diese Ergebnisse können somit nur bedingt auf die Probanden unserer Studie übertragen werden.

4.4 Relative Leistungsfähigkeit

Oftmals ist neben der übermäßigen Nahrungszufuhr auch die geringe körperliche Aktivität ursächlich für die Ausbildung einer Adipositas verantwortlich. Um den körperlichen Leistungsstand der Teilnehmer zu erfassen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung der relativen Leistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer zu Beginn und im Verlauf der Therapie gewählt. Hier zeigte sich eine signifikante Steigerung im Therapieverlauf sowohl im Gesamtkollektiv ($0,40 \pm 0,30$ W/kg, $p < 0,001$) als auch geschlechtsspezifisch betrachtet (Jungen: $0,43 \pm 0,34$ W/kg, $p < 0,001$; Mädchen: $0,39 \pm 0,27$ W/kg, $p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht. In ähnlichen Studien werden teilweise unterschiedliche Parameter zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit herangezogen. Hierbei werden oftmals die absolute und relative maximale Sauerstoffaufnahme (als Maß für die Bewertung der Ausdauerleistungsfähigkeit) oder auch die benötigte Zeit zum Zurücklegen einer fest definierten Strecke beim Gehstest untersucht. Dieser Umstand erschwert die Vergleichbarkeit mit unserem Kollektiv. Huelsing et al. zeigten in ihrer Studie, dass Teilnehmer eines Summercamps ($n = 76$, Durchschnittsalter $13,6 \pm 1,9$ Jahre, Therapiedauer 4 bzw. 8 Wochen, multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) die benötigte Zeit zum Zurücklegen einer Meile im Therapieverlauf signifikant von $15,6 \pm 4,1$ Minuten bei der Eingangsuntersuchung auf $11,7 \pm 2,6$ Minuten bei Therapieende reduzieren konnten und somit ihre körperliche Leistungsfähigkeit steigerten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Aufenthaltsdauer (4 Wochen vs. 8 Wochen) (Huelsing et al. 2010²⁷). Auch Gately et al. konnten in ihrer Studie ($n = 185$, Durchschnittsalter 13,9 Jahre, Therapiedauer 2 - 6 Wochen (durchschnittliche Therapiedauer \pm Standardabweichung: 29 ± 11 Tage), multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) den positiven Einfluss einer Therapieintervention auf die körperliche Leistungsfähigkeit nachweisen. Die Teilnehmer steigerten ihre relative maximale Sauerstoffaufnahme beim Fitnesstest signifikant von anfangs $23,0 \pm 5,12$ ml/kg/min auf $27,4 \pm 5,6$ ml/kg/min am Ende der Therapie. Die relative maximale Sauerstoffaufnahme wurde bei 85% der maximalen Herzfrequenz des jeweiligen Probanden ermittelt. Eine längere Therapiedauer war hierbei signifikant mit einer größeren Zunahme der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme assoziiert (Gately et al. 2005¹⁸). Knöpfli et al. konnten in ihrer Studie (n

= 130, Durchschnittsalter 13,8 Jahre, Therapiedauer 8 Wochen, multimodales stationäres Therapieprogramm (Ernährungsumstellung, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität)) ebenfalls günstige Effekte auf die Leistungsfähigkeit der Probanden einer Intervention nachweisen (siehe Tabelle 63). Die Jungen zeigten hierbei eine signifikant stärkere Verbesserung der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme und im Gegensatz zu unserer Studie der maximalen relativen Leistungsfähigkeit (gemessen bei Eintritt der Erschöpfung = definiert als Überschreiten einer Herzfrequenz von 185 Schläge/min, Plateauphase der maximalen Sauerstoffaufnahme, Überschreiten eines respiratorischen Quotienten von 1,02 oder subjektiver Angabe von Erschöpfung) im Therapieverlauf. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede waren nicht signifikant bei Betrachtung der absoluten Werte ohne Bezug auf das Körpergewicht (Knöpfli et al. 2008³³). Im Vergleich zu unserer Studie zeigte sich die Steigerung der relativen Leistungsfähigkeit bei Knöpfli et al. sowohl im Gesamtkollektiv mit 0,74 W/kg sowie bei den Jungen mit 0,75 W/kg und Mädchen mit 0,69 W/kg während des 8-wöchigen Therapieprogrammes deutlich stärker.

	Relative maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]	Relative maximale Leistungsfähigkeit [W/kg]
Gesamt V1	25,4 (22,8; 28,3)	1,95 (1,70; 2,24)
Gesamt V2	32,4 (29,3; 36,0)	2,69 (2,35; 3,01)
Jungen V1	25,8 (23,4; 28,8)	1,97 (1,74; 2,27)
Jungen V2	34,5 (30,7; 37,1)	2,72 (2,36; 3,16)
Mädchen V1	24,4 (20,3; 28,2)	1,90 (1,67; 2,21)
Mädchen V2	31,2 (28,1; 33,7)	2,59 (2,28; 2,94)

Tabelle 63: Mediane der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme und relativen maximalen Leistungsfähigkeit mit Angabe der 25. und 75. Perzentile vor [V1] und nach [V2] der stationären Intervention der Studie von Knöpfli et al. mit einer Therapiedauer von 8 Wochen (n=130).

Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass multimodale Therapieprogramme zur Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Fitness positive Effekte auf die physische Leistungsfähigkeit haben. Ob die Therapiedauer einen Einfluss auf die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit hat, wird nicht einheitlich bewertet. Eventuell erreichen die Probanden nach einer gewissen Therapiedauer eine Plateauphase, in der der Zuwachs an Leistung nur noch unwesentlich und nicht mehr statistisch signifikant ist. Ähnlich verhält es sich mit den Unterschieden zwischen den beiden Geschlechtern. In unserer Studie konnten wir keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Es gibt jedoch auch vergleichbare Studien, die signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen. Zu beachten ist außerdem, ob die relative oder die absolute Leistungsfähigkeit verglichen wird. Probanden, die während der Therapie mehr Gewicht verlieren konnten, steigerten ihre relative Leistungsfähigkeit schon alleine dadurch stärker, weil als Bezugsgröße für die relative körperliche Leistungsfähigkeit das Gewicht verwendet wurde. Zum Beispiel zeigten Knöpfli et al., dass die Jungengruppe ihre relative körperliche Leistungsfähigkeit im Therapieverlauf signifikant stärker steigern konnte als die Mädchengruppe. Allerdings hat die Jungengruppe auch signifikant mehr Gewicht verloren. Beim Vergleich der absoluten Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit treten keine signifikanten Unterschiede mehr auf.

4.5 UCP2

In der vorliegenden Arbeit wurde der SNP rs659366 des UCP2-Genes untersucht. Hierbei handelt es sich um den Austausch der Base Cytosin gegen Thymin in der Promotor-Region des UCP2-Genes. Dies hat eine verstärkte Transkriptionsaktivität mit erhöhten mRNA-Level zur Folge (Sesti et al. 2003⁶⁵). Bei der Untersuchung der Verteilung der Genotypen, der Allelfrequenz und des Allel-Träger-Status zeigten sich keine größeren Abweichungen zwischen dem Gesamtkollektiv und dem männlichen sowie weiblichen Kollektiv (siehe 3.2.2). Auch erfüllte die Verteilung der Genotypen das Hardy-Weinberg-Equilibrium ($p = 0,4411$).

An dieser Stelle sei nochmals erwähnt, dass in der Literatur der SNP rs659366 oftmals als Austausch der Base Guanin gegen Adenin beschrieben wird. In diesen Fällen wurde auf dem Gegenstrang genotypisiert. Die Basen Guanin und Cytosin sowie Adenin und Thymin sind komplementär. Für die vorliegende Arbeit wurde für den SNP der Basentausch auf dem Vorwärts-Strang (Cytosin gegen Thymin) herangezogen. Wenn im Folgenden Arbeiten, bei denen der Gegenstrang genotypisiert wurde zitiert werden, stehen hinter den Basen zusätzlich die komplementären Basen des Vorwärtsstranges zur besseren Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen. Im Folgenden wird nur auf signifikante Zusammenhänge des SNP rs659366 mit Werten bei der Eingangsuntersuchung und deren Veränderung eingegangen.

4.5.1 UCP2 SNP rs659366 und sein Einfluss auf HOMA-IR

In der vorliegenden Studie zeigten sich im Gruppenvergleich der Genotypen signifikante Unterschiede bei der Veränderung des HOMA-IR im Laufe der Therapie. Träger des Genotypen CC konnten sich im Vergleich zu Trägern von TC und von TT signifikant verbessern. Die Träger der Genotypen TC und TT erzielten keine Verbesserung im Therapieverlauf. Bei der nach T-Allel-Träger-Status differenzierten Betrachtung zeigte sich bei den T-Allel-Nicht-Trägern im Vergleich zu den T-Allel-Trägern eine signifikant stärkere Reduzierung des HOMA-IR. Bei den Trägern des T-Allels konnte keine Reduzierung im Laufe der Therapie beobachtet werden. Bezüglich der HOMA-IR-Werte bei der Eingangsuntersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Das T-Allel am UCP2-Polymorphismus rs659366 scheint für das bei uns untersuchte Setup folglich einen negativen Einfluss auf die Veränderung des HOMA-IR im Laufe des stationären Therapieaufenthaltes zu haben. Die direkte Vergleichbarkeit mit Ergebnissen anderer Arbeiten ist erschwert, da aktuell keine weiteren Studien existieren, welche den SNP rs659366 in Zusammenhang mit der Veränderung des HOMA-IR im Verlauf einer entsprechenden Therapieintervention bei Kindern und Jugendlichen untersuchen. Andersen et al. beschrieben einen signifikanten Einfluss des SNP rs659366 auf die Insulin-Sensitivität und Entwicklung einer Adipositas. Das G-Allel (= C-Allel) zeigte negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel. So ist dieses Allel laut der Studie mit einer verringerten Insulinsensitivität, erhöhten Nüchtern-Insulin-Spiegeln und Adipositas assoziiert (Andersen et al. 2013²). In unserer Studie konnte bei der Eingangsuntersuchung hingegen kein Unterschied zwischen den einzelnen Genotypengruppen sowie den Trägern und Nicht-Trägern der beiden Allele festgestellt werden. Im Gegensatz zur Studie von Andersen et al. beschreiben D'Adamo et al. eine verringerte Insulinsensitivität beim Genotypen AA (= TT) im Vergleich zu den Genotypen AG (= TC) und GG (= CC) (D'Adamo et al. 2004⁹). Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die Studie von Krempler et al., welche das G-Allel (= C-Allel) als Risikofaktor für die Ausbildung einer Adipositas, jedoch mit günstigem Einfluss auf die Insulinsensitivität beschrieb (Krempler et al. 2002³⁷). Ochoa et al. zeigten in ihrer Studie, dass nicht ein einzelner Polymorphismus des UCP2-Genes, sondern eine Kombination von 2 SNPs (A-Allel (= T-Allel) beim SNP rs659366, T-Allel beim SNP des UCP3-Genes rs1800849) und das Fehlen

einer Insertion von 45 bp im UCP2-Gen (Del; 45 bp) für die Entwicklung der Insulinresistenz bei adipösen Kindern verantwortlich ist (Ochoa et al. 2007⁵³). Xu et al. führten eine Meta-Analyse mit insgesamt 17 Publikationen durch, um unter anderem den Einfluss des SNP rs659366 auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen. Hier zeigte sich im gesamten Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen beim SNP rs659366 und dem Diabetes mellitus Typ 2-Risiko (Xu et al. 2011⁸⁴). Der Einfluss des UCP2 SNP rs659366 auf die Entstehung des Diabetes mellitus und der Adipositas wird in der Literatur stark kontrovers diskutiert. In unserer Studie scheint das T-Allel am UCP2-Polymorphismus rs659366 einen negativen Einfluss auf die Veränderung des HOMA-IR im Laufe des stationären Therapieaufenthaltes zu haben. Die in der Literatur beschriebenen primären Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen im Querschnitt konnten in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden.

4.5.2 UCP2 SNP rs659366 und sein Einfluss auf das Lipidprofil

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des SNP rs659366 im Hinblick auf die Werte bei der Eingangsuntersuchung festgestellt. Bei der Veränderung des Lipid-Profiles im Laufe der Therapie traten jedoch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf. Probanden mit dem Genotyp TC verringerten den durchschnittlichen Gesamtcholesterinspiegel während des Aufenthaltes im Vergleich zu denen mit dem Genotyp CC signifikant stärker. Außerdem senkten Träger des T-Allels den mittleren Gesamtcholesterinspiegel signifikant stärker. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Untersuchung der Veränderung des LDL-Spiegels. Teilnehmer mit dem Genotypen CC wiesen im Vergleich zu jenen mit dem Genotypen TC und TT eine signifikant geringere durchschnittliche Reduktion des LDL-Spiegels auf. Ebenso verminderte sich der mittlere LDL-Spiegel der T-Allel-Träger im Vergleich zu Nicht-Trägern signifikant stärker. Das T-Allel beim UCP2-Genpolymorphismus rs659366 scheint in unserem Setup einen positiven Einfluss auf die Veränderung des Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegels während des stationären Therapieaufenthaltes zu haben.

Bezüglich des Einflusses des UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 auf die Veränderung der Serumparameter des Cholesterinstoffwechsels während einer entsprechenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen im Längsschnitt gibt es aktuell keine weiteren Studien. Somit ist der direkte Vergleich ähnlicher Publikationen mit den Ergebnissen unserer Studie erschwert. Zurbano et al. untersuchten 125 adipöse Probanden im Alter von 11 - 12 Jahren auf einen Zusammenhang des SNP rs659366 unter anderem bezüglich des Gesamt-Cholesterinspiegels. Sie konnten wie auch in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (Zurbano et al. 2006⁸⁶). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Salopuro et al., die im Rahmen einer Multi-Center-Studie mit 507 übergewichtigen und adipösen Erwachsenen (Alter: 40 - 64 Jahre) den Einfluss des SNP auf Stoffwechselfparameter im Zusammenhang mit weiteren Polymorphismen des UCP2- und UCP3-Genes im Querschnitt und im Längsschnitt während 3 Jahren untersuchten. Sie fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem SNP rs659366 und den Cholesterin-Werten bei der Eingangsuntersuchung sowie deren Veränderung im zeitlichen Verlauf (Salopuro et al. 2009⁶³). Hamada et al. untersuchten in ihrer Studie bei 279 Probanden (Durchschnittsalter 65 ± 13 Jahre) einen möglichen Zusammenhang zwischen dem SNP rs659366 und den Triglyzerid- beziehungsweise HDL-, LDL- und Gesamtcholesterinspiegeln. Auch sie stellten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen im

Querschnitt fest (Hamada et al. 2008²²). Reis et al. untersuchten ein Probandenkollektiv, das bereits an Typ 2 Diabetes mellitus erkrankt war, im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang des SNP rs659366 mit Unterschieden im Lipid-Profil der Studienteilnehmer. Hierbei überschritten homozygote Träger des G-Allels (= C-Allel) die Normwerte für den Triglyzerid-, Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegel im Durchschnitt seltener als homozygote Träger des A-Allels (= T-Allel) (Reis et al. 2004⁶⁰). Im Rahmen unserer Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen am SNP rs659366 bezüglich der Werte bei der Eingangsuntersuchung im Querschnitt festgestellt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen einiger anderer Studien, wobei die Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Probandenkollektive eingeschränkt ist.

4.6 FTO

In der vorliegenden Arbeit wurde der FTO-Gen SNP rs7206010 untersucht. Bei diesem Polymorphismus kommt es zum Austausch der Base Adenin gegen Guanin innerhalb eines Introns des Genes. Bis auf die Existenz dieses SNP im menschlichen Genom ist in der Literatur sonst sehr wenig beschrieben. Die genetische Untersuchung zeigte in unserer Studie bezüglich Verteilung der Allele und des Allel-Träger-Status am SNP rs7206010 keine größeren Abweichungen des männlichen und weiblichen Kollektivs vom Gesamtkollektiv (siehe 3.2.3). Die Verteilung der Genotypen erfüllte das Hardy-Weinberg-Equilibrium ($p = 0,4411$). Im Folgenden wird auf die signifikanten Zusammenhänge des FTO-Gen SNP rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung und deren Veränderung im Laufe der Therapie eingegangen. Direkte Vergleiche mit Ergebnissen aus der Literatur konnten mangels vorangegangener Studien bezüglich dieses SNP nicht angestellt werden.

4.6.1 FTO SNP rs7206010 und sein Einfluss auf den BMI-SDS

In der vorliegenden Studie wiesen Probanden, die den Genotyp AA trugen, bei Visit 1 im Vergleich zu jenen mit dem Genotypen GA einen signifikant höheren BMI-SDS auf. Bezüglich der Veränderung des mittleren BMI-SDS im Laufe der Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Ebenso bestand kein Zusammenhang mit dem Trägerstatus des G- und A-Allels. Weitere Studien, die einen direkten Vergleich mit unseren Ergebnissen zulassen, existieren aktuell nicht. Adeyemo et al. untersuchten in ihrer Studie einen möglichen Zusammenhang dieses SNP mit dem BMI, dem Hüft-Umfang und dem Körperfettanteil bei afrikanischen Probanden. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (Adeyemo et al. 2010¹). Erwähnenswert ist, dass der SNP rs7206010 je nach untersuchter Bevölkerungsgruppe ein starkes linkage disequilibrium mit dem SNP rs6499640 zeigt. In der HapMap 2 CEU (=Utah Residents with Northern and Western European Ancestry) Population liegen die beiden SNPs in einem linkage disequilibrium mit $r^2 = 0.957$ (Schaub et al. 2011⁶⁴). Beim SNP rs6499640 handelt es sich um den Austausch der Base Guanin gegen Adenin auf dem Intron 1 des FTO-Genes (Nurmi et al. 2013⁵²). Untersuchungen mit diesem SNP fanden bisher hauptsächlich an asiatischen Probanden statt. Wu et al. untersuchten den SNP rs6499640 im Zusammenhang mit dem BMI und dem Risiko, an Adipositas zu erkranken, an 3.503 chinesischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 - 18 Jahren. Hierbei ermittelten sie nach Adjustierung für Alter und Geschlecht einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem A-Allel und einem höheren BMI (0,29 kg/m² pro A-Allel) (Wu et al. 2010⁸²). Xi et al. zeigten in ihrer Studie mit 2.848 chinesischen Kindern und Jugendlichen (Alter: 6 - 18 Jahre) bei Probanden mit geringer beziehungsweise moderater körperlicher Aktivität oder vermehrt sitzenden

Tätigkeiten außerhalb der Schule (>2h/d) einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem SNP rs6499640 und dem Adipositas-Risiko (Xi et al. 2011⁸³). Der SNP rs6499640 wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

4.6.2 FTO SNP rs7206010 und sein Einfluss auf den HOMA-IR

Beim Vergleich der Träger- und Nicht-Träger des G-Allels am FTO SNP rs7206010 wurde bei der Eingangsuntersuchung ein signifikanter Unterschied bezüglich des HOMA-IR festgestellt. G-Allel-Träger wiesen bei der Querschnittsuntersuchung niedrigere Werte auf. Sonst zeigten sich zwischen den einzelnen Genotypengruppen und bezüglich des Allel-Träger-Status keine weiteren signifikanten Unterschiede. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien konnte aufgrund fehlender weiterer Publikationen zum SNP rs7206010 und seinem Einfluss auf den HOMA-IR nicht angestellt werden.

4.7 Limitationen

Das untersuchte Probandenkollektiv der vorliegenden Studie umfasst 371 Teilnehmer in einem Altersbereich von 8 - 19 Jahren. Dieser Altersbereich ist geprägt von sehr bedeutenden Unterschieden und Veränderungen bezüglich Physis und Psyche. Mit dem Eintritt in die Pubertät kommt es zu einem ausgeprägten Wandel, welcher auch einen großen Teil des Hormonhaushaltes und des Stoffwechsels sowie der Körperzusammensetzung und die körperliche Leistungsfähigkeit betrifft. Der Zeitpunkt des Eintrittes in die Pubertät ist interindividuell sowie geschlechtsspezifisch verschieden und kann durch weitere Faktoren beeinflusst werden. Untersuchungen zeigen auch einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung Adipositas und einem früheren Eintritt in die Pubertät. Dieser Effekt scheint bei Mädchen stärker ausgeprägt zu sein (Pescovitz et al. 2007⁵⁴). In der vorliegenden Studie wurde das chronologische Alter, jedoch nicht das biologische Alter und die tatsächliche Reife der Probanden in die statistische Auswertung mit einbezogen. Um den chronologischen Altersunterschied und die Geschlechtszugehörigkeit der einzelnen Probanden statistisch zu berücksichtigen wurde bei der Auswertung diesbezüglich adjustiert. Bei der Verwendung des HOMA-IR zeigen sich in der Literatur jedoch deutliche altersabhängige Schwankungen. Guzzaloni et. al konnten in ihrer Studie mit 405 adipösen Kindern und Jugendlichen zeigen, dass mit höheren Tanner-Stadien auch höhere HOMA-IR-Werte einhergehen (Guzzaloni et al. 2002²⁰). Roemmich et al. kamen in ihrer Studie mit 61 Probanden im präpubertären, pubertären und spätpubertären Altersbereich zu dem Ergebnis, dass die spätpubertäre Gruppe im Vergleich zur präpubertären und pubertären Gruppe signifikant höhere HOMA-IR-Werte aufweist (Roemmich et al. 2002⁶¹). Ähnlich verhält es sich mit dem Lipidprofil. Dai et al. konnten in ihrer Querschnitts- und Längsschnitt-Studie über 4 Jahre mit 678 Probanden im Alter von 8 - 18 Jahren signifikante Unterschiede bezüglich des Triglyzerid-, Gesamtcholesterin-, HDL- und LDL-Cholesterin-Spiegels zwischen den einzelnen Altersgruppen feststellen. Auch zeigten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Veränderung dieser Werte mit zunehmendem Alter (Dai et al. 2009¹⁰). Bei einem größeren Probandenkollektiv als in der vorliegenden Studie würde eine Aufteilung in Subgruppen anhand von Altersbereichen oder anhand des Pubertätsstadiums eine differenziertere Betrachtung zulassen. In der vorliegenden Studie nahmen die Probanden an einem standardisierten Therapieprogramm teil. Dennoch kann nicht zwingend von identischen Aktivitätsleveln bei den einzelnen Probanden ausgegangen werden. Hier existieren unter anderem bedingt durch die Motivation sowie die körperlichen Voraussetzungen und in Einzelfällen auch verletzungsbedingt individuelle Unterschiede bei den Probanden. Zur Erfassung des

Aktivitätsniveaus könnten die Teilnehmer in zukünftigen Studien zum Beispiel permanent Aktivitätssensoren tragen. Hierdurch könnten neben der erbrachten Leistung während des Sport-Therapie-Programmes auch die Aktivität der Probanden in der Zeit zwischen den einzelnen Sitzungen quantifiziert werden. Bedingt durch unterschiedliche Aufenthaltsdauern der Probanden wurden in der vorliegenden Studie die untersuchten Parameter entweder 4 oder 6 Wochen nach Therapiebeginn erfasst. Bei der statistischen Auswertung wurde deshalb bezüglich der Therapiedauer adjustiert. Es ist jedoch nicht bekannt, wie sich die Werte in kürzeren Zeitabständen während der Therapie verändern. Denkbar ist, dass die Veränderung der Parameter im Therapieverlauf nicht linear erfolgt oder sogar eine Plateauphase nach einer gewissen Zeit eintritt, wodurch die statistische Verwertbarkeit und die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Therapiedauer beeinflusst wird. Jedoch wäre eine wöchentliche Blutentnahme für die Kinder und Jugendlichen nicht zumutbar. In der vorliegenden Arbeit wurden einige signifikante Zusammenhänge von SNPs in Markergenen der Adipositas mit dem Erfolg einer kombinierten Lebensstilintervention bei adipösen Kindern und Jugendlichen nachgewiesen. Insgesamt betrachtet ist das aktuell untersuchte Kollektiv für diese Art der Untersuchungen sicherlich noch zu klein und das Kollektiv der LOGIC-Studie muss auf jeden Fall ausgebaut werden, um durch eine möglichst hohe Fallzahl die statistische Power der Studie deutlich anzuheben. Ein größeres Probandenkollektiv würde überdies die Unterteilung in gewichts- und geschlechtsspezifische Subgruppen und somit eine differenziertere Betrachtung zulassen.

5 Zusammenfassung

Übergewicht und Adipositas stellen eine Krankheitsentität mit zunehmender Ausprägung und wachsender Inzidenz dar. Oftmals erkranken die Patienten schon im Kindes- und Jugendalter. Der Einfluss der Genetik auf die Entwicklung der Adipositas ist ein stark beforschtes Thema. Einzelne oder Gruppen von Polymorphismen rücken immer mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Dabei wurde bis jetzt oftmals nur der Zusammenhang von Markergenen als Risikofaktoren für die Entstehung der Adipositas und Komorbiditäten im Querschnitt untersucht. Allerdings ist noch sehr wenig über einen möglichen Zusammenhang von Markergenen mit der Veränderung Adipositas-spezifischer Parameter im Laufe einer multidisziplinären Lebensstilintervention im Längsschnitt bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diesen Einfluss von Markergenen auf das Ergebnis einer kontrollierten Lebensstilintervention zu untersuchen. Hierfür wurden in der Klinik Schönsicht Berchtesgaden im Zeitraum vom Januar 2006 bis Juni 2008 insgesamt 371 Probanden (148 männlich, 223 weiblich, Durchschnittsalter: $13,3 \pm 2,3$) zu Beginn der stationären Therapie für die Studie rekrutiert. Der durchschnittliche BMI-SDS betrug bei der Eingangsuntersuchung $2,76 \pm 0,52$. Alle Teilnehmer der Studie waren zu Beginn der Intervention übergewichtig oder adipös und wurden von ihren Hausärzten zur Gewichtsreduktion an die Klinik überwiesen. Zur Beurteilung der Ausgangswerte und ihrer Veränderung wurde eine Eingangsuntersuchung und eine Untersuchung nach 4 beziehungsweise 6 Wochen (bei Patienten mit einer Therapiedauer ≥ 6 Wochen) durchgeführt. Die anthropometrischen Parameter (Größe und Gewicht) wurden gleich nach der Ankunft erfasst. Die Blutentnahme erfolgte an nüchternen Probanden. Anhand der Blutproben wurden folgende Werte bestimmt: Triglyzeride, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Glukose, Insulin, Genotyp. Zur Ermittlung der relativen Leistungsfähigkeit wurde 1 bis 2 Tage nach Anreise eine Fahrradergometrie durchgeführt. Alle Untersuchungen und die Blutentnahme wurden bei der Ausgangsuntersuchung nach 4 respektive 6 Wochen wiederholt. Die stationäre Therapie zeigte positive Effekte bezüglich des Gewichtsverlaufes, der Veränderung des Lipidprofils und der relativen Leistungsfähigkeit. Das Gesamtkollektiv reduzierte den durchschnittlichen BMI-SDS im Laufe des Aufenthaltes signifikant ($p < 0,001$) um $0,42 \pm 0,14$. Der Gesamtcholesterinspiegel reduzierte sich signifikant um $-22,6 \pm 21,5$ mg/dl ($p < 0,001$) und der LDL-Spiegel um $-24,6 \pm 21,7$ mg/dl ($p < 0,001$). Die Teilnehmer der Studie hatten im Therapieverlauf außerdem einen signifikanten ($p < 0,001$) Zuwachs der relativen Leistungsfähigkeit um $0,40 \pm 0,30$ W/kg. Des Weiteren zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Ausprägung der Veränderung der untersuchten Werte. Die Gruppe der Jungen konnte den BMI-SDS, den Gesamtcholesterinspiegel und den LDL-Cholesterinspiegel in der Längsschnittuntersuchung im Vergleich zur Mädchengruppe signifikant stärker reduzieren. Die weiblichen Probanden zeigten im Verlauf der Therapie im Vergleich zur Jungengruppe eine signifikante Steigerung des Triglyzeridspiegels. Vergleichbare Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. Als Markergene für die vorliegende Arbeit wurde das UCP2- und das FTO-Gen mit den jeweiligen Einzelnukleotid-Polymorphismen rs659366 beim UCP2 und rs7206010 beim FTO gewählt. Die Genotypisierung wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion und anschließender MALDI (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization) TOF (Time of flight) Massenspektrometrie durchgeführt. Die Verteilung der Genotypen erfüllte bei beiden SNPs das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Zwischen dem männlichen, weiblichen und gesamten Kollektiv gab es bezüglich der Verteilung der Genotypen, Allele und des Allel-Träger-Status keine wesentlichen

Abweichungen. Bezüglich der Veränderung des HOMA-IR im Laufe der Therapie konnten sich die Träger des Genotypen CC am UCP2 SNP rs659366 im Vergleich zu den Genotypengruppen TC ($p < 0,007$) und TT ($p < 0,018$) signifikant verbessern. Außerdem reduzierten die Nicht-Träger des T-Allels den HOMA-IR im Vergleich zu den Trägern signifikant stärker ($p = 0,002$). Das T-Allel scheint diesbezüglich in dem untersuchten Kollektiv einen negativen Einfluss zu haben. Auf die Veränderung des Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegels hatte das T-Allel hingegen einen positiven Einfluss. Träger des T-Allels konnten den Mittelwert dieser beiden Spiegel im Vergleich zur Gruppe der T-Allel-Nicht-Träger in der Längsschnittuntersuchung signifikant stärker (Gesamtcholesterin: $p = 0,011$; LDL: $p < 0,001$) reduzieren. Träger des Genotypen CC wiesen im Vergleich zu jenen mit dem Genotypen TC und TT eine signifikant geringere durchschnittliche Reduktion des LDL-Spiegels auf ($p = 0,002$ und $p = 0,017$). Probanden mit dem Genotyp CC verringerten den durchschnittlichen Gesamtcholesterinspiegel während des Aufenthaltes im Vergleich zu jenen mit dem Genotypen TC signifikant geringer ($p = 0,009$). Bei Trägern des Genotypen AA am FTO SNP rs7206010 wurden bei der Eingangsuntersuchung im Vergleich zu Trägern des Genotypen GA signifikant höhere BMI-SDS-Werte ermittelt ($p = 0,024$). Außerdem wiesen Träger des G-Allels im Vergleich zu Allel-Nicht-Trägern signifikant niedrigere HOMA-IR-Werte bei der Eingangsuntersuchung auf ($p = 0,040$). Hier scheint das G-Allel im untersuchten Kollektiv einen günstigen Effekt zu haben. Ein Zusammenhang der einzelnen Gruppen bei den beiden untersuchten SNPs rs659366 und rs7206010 mit Adipositas-spezifischen Parametern wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse bezüglich der untersuchten SNPs im Zusammenhang mit der Veränderung der phänotypischen Werte im Therapieverlauf ist aufgrund fehlender weiterer Längsschnittstudien nicht möglich.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Adeyemo A, Chen G, Zhou J, Shriener D, Doumatey A, Huang H, Rotimi C. (2010). FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans. *Diabetes* 59(6): 1549-54.
- [2] Andersen G, Dalgaard LT, Justesen JM, Anthonsen S, Nielsen T, Thorner LW, Witte D, Jorgensen T, Clausen JO, Lauritzen T, Holmkvist J, Hansen T, Pedersen O. (2013). The frequent UCP2 -866G>A polymorphism protects against insulin resistance and is associated with obesity: a study of obesity and related metabolic traits among 17 636 Danes. *Int J Obes (Lond)* 37(2): 175-81.
- [3] Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (2008). Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Abgerufen 08.02.2015 von <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Leitlinie-AGA-S2-2008.pdf>
- [4] Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. (2008). Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC public health* 8: 200.
- [5] Bouchard C, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J. (1995). The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. *Medicine and science in sports and exercise* 27(5): 721-9.
- [6] Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine and science in sports and exercise* 41(1): 35-73.
- [7] Cannon B, Nedergaard J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews* 84(1): 277-359.
- [8] Cole TJ. (1990). The LMS method for constructing normalized growth standards. *European journal of clinical nutrition* 44(1): 45-60.
- [9] D'Adamo M, Perego L, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, Andreozzi F, Sciacqua A, Lauro D, Sbraccia P, Federici M, Paganelli M, Pontiroli AE, Lauro R, Perticone F, Folli F, Sesti G. (2004). The -866A/A genotype in the promoter of the human uncoupling protein 2 gene is associated with insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 53(7): 1905-10.
- [10] Dai S, Fulton JE, Harrist RB, Grunbaum JA, Steffen LM, Labarthe DR. (2009). Blood lipids in children: age-related patterns and association with body-fat indices: Project HeartBeat! *American journal of preventive medicine* 37(1 Suppl): S56-64.
- [11] Dalgaard LT. (2011). Genetic Variance in Uncoupling Protein 2 in Relation to Obesity, Type 2 Diabetes, and Related Metabolic Traits: Focus on the Functional -866G>A Promoter Variant (rs659366). *Journal of obesity* 2011: 340241.

- [12] de Onis M, Blossner M, Borghi E. (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American journal of clinical nutrition* 92(5): 1257-64.
- [13] Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. (1998). Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews*. Seattle. Abgerufen von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
- [14] Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH. (1997). Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature genetics* 15(3): 269-72.
- [15] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316(5826): 889-94.
- [16] Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruukonen A, Ebrahim S, Shields B, Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Lango H, Melzer D, Ferrucci L, Paolisso G, Neville MJ, Karpe F, Palmer CN, Morris AD, Elliott P, Jarvelin MR, Smith GD, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM. (2008). Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 57(5): 1419-26.
- [17] Gajewska J, Klemarczyk W, Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Riahi A, Zielinska A, Oltarzewski M, Laskowska-Klita T. (2010). [Effect of weight reduction programme on C-peptide concentration and lipid profile in obese children aged 4 to 10 years]. *Medycyna wieku rozwojowego* 14(4): 357-64.
- [18] Gately PJ, Cooke CB, Barth JH, Bewick BM, Radley D, Hill AJ. (2005). Children's residential weight-loss programs can work: a prospective cohort study of short-term outcomes for overweight and obese children. *Pediatrics* 116(1): 73-7.
- [19] Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, Garcia F, De Francisco A, Quintela AG. (2013). Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC endocrine disorders* 13: 47.
- [20] Guzzaloni G, Grugni G, Mazzilli G, Moro D, Morabito F. (2002). Comparison between beta-cell function and insulin resistance indexes in prepubertal and pubertal obese children. *Metabolism: clinical and experimental* 51(8): 1011-6.

- [21] Hagberg JM. (2011). Do genetic variations alter the effects of exercise training on cardiovascular disease and can we identify the candidate variants now or in the future? *J Appl Physiol* (1985) 111(3): 916-28.
- [22] Hamada T, Kotani K, Fujiwara S, Sano Y, Domichi M, Tsuzaki K, Takahashi K, Sakane N. (2008). The UCP2-866 A/A genotype is associated with low density lipoprotein particle sizes in the general population. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 14(3): CR107-11.
- [23] Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A. (2013). Molecular genetic aspects of weight regulation. *Deutsches Arzteblatt international* 110(19): 338-44.
- [24] Hill DL, Parks EP, Zemel BS, Shults J, Stallings VA, Stettler N. (2013). Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *European journal of clinical nutrition* 67(10): 1087-91.
- [25] Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M, Collins C. (2012). Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 130(6): e1647-71.
- [26] Hobkirk JP, King RF, Gately P, Pemberton P, Smith A, Barth JH, Carroll S. (2012). Longitudinal factor analysis reveals a distinct clustering of cardiometabolic improvements during intensive, short-term dietary and exercise intervention in obese children and adolescents. *Metabolic syndrome and related disorders* 10(1): 20-5.
- [27] Huelsing J, Kanafani N, Mao J, White NH. (2010). Camp jump start: effects of a residential summer weight-loss camp for older children and adolescents. *Pediatrics* 125(4): e884-90.
- [28] Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. (2011). N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nature chemical biology* 7(12): 885-7.
- [29] Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. (2009). The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 10(5): 519-26.
- [30] Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. (2008). Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clinical chemistry* 54(1): 147-53.
- [31] Keller L, Xu W, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L, Graff C. (2011). The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 23(3): 461-9.

- [32] Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. (2005). Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115(4): e500-3.
- [33] Knöpfli BH, Radtke T, Lehmann M, Schatzle B, Eisenblätter J, Gachnang A, Wiederkehr P, Hammer J, Brooks-Wildhaber J. (2008). Effects of a multidisciplinary inpatient intervention on body composition, aerobic fitness, and quality of life in severely obese girls and boys. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 42(2): 119-27.
- [34] Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Archives of internal medicine* 167(10): 999-1008.
- [35] Koebnick C, Getahun D, Smith N, Porter AH, Der-Sarkissian JK, Jacobsen SJ. (2011). Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 6(2-2): e257-63.
- [36] Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, Gililand D, Jacobsen SJ, Longstreth GF. (2012). Pediatric Obesity And Gallstone Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 55(3): 328-33.
- [37] Krempler F, Esterbauer H, Weitgasser R, Ebenbichler C, Patsch JR, Miller K, Xie M, Linnemayr V, Oberkofler H, Patsch W. (2002). A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes* 51(11): 3331-5.
- [38] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M GF, Ziegler A, Geiß HC, Hesse V, v. Hippel, Jaeger U, Johnsen D, Kiess W, Korte W, Kunze D, Menner K, Müller M, Niemann-Pilatus A, Remer Th, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, J H. (2001). Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807 - 18.
- [39] Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. (2002). 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital and health statistics Series 11, Data from the national health survey* 246): 1-190.
- [40] Kurth BM, Schaffrath Rosario A. (2007). [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 50(5-6): 736-43.

- [41] Lampert T, Mensink GB, Romahn N, Woll A. (2007). [Physical activity among children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 50(5-6): 634-42.
- [42] Lentjes KU, Tu N, Chen H, Winnikes U, Reinert I, Marmann G, Pirke KM. (1999). Genomic organization and mutational analysis of the human UCP2 gene, a prime candidate gene for human obesity. *Journal of receptor and signal transduction research* 19(1-4): 229-44.
- [43] Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. (2001). Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 357(9255): 505-8.
- [44] Martinez-Hervas S, Mansego ML, de Marco G, Martinez F, Alonso MP, Morcillo S, Rojo-Martinez G, Real JT, Ascaso JF, Redon J, Martin Escudero JC, Soriguer F, Chaves FJ. (2012). Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. *European journal of clinical investigation* 42(2): 171-8.
- [45] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7): 412-9.
- [46] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research* 16(3): 1215.
- [47] Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, Kaufman FR. (2006). Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 117(6): e1111-8.
- [48] Mutch DM, Clement K. (2006). Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS genetics* 2(12): e188.
- [49] Nemet D, Barkan S, Epstein Y, Friedland O, Kowen G, Eliakim A. (2005). Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary-behavioral-physical activity intervention for the treatment of childhood obesity. *Pediatrics* 115(4): e443-9.
- [50] Nemet D, Oren S, Pantanowitz M, Eliakim A. (2013). Effects of a multidisciplinary childhood obesity treatment intervention on adipocytokines, inflammatory and growth mediators. *Hormone research in paediatrics* 79(6): 325-32.
- [51] Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM. (1978). The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Supplementum* 32: 89-93.

- [52] Nurmi EL, Spilman SL, Whelan F, Scahill LL, Aman MG, McDougale CJ, Arnold LE, Handen B, Johnson C, Sukhodolsky DG, Posey DJ, Lecavalier L, Stigler KA, Ritz L, Tierney E, Vitiello B, McCracken JT, Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism N. (2013). Moderation of antipsychotic-induced weight gain by energy balance gene variants in the RUPP autism network risperidone studies. *Translational psychiatry* 3: e274.
- [53] Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Marti A, Members G. (2007). Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Molecular genetics and metabolism* 92(4): 351-8.
- [54] Pescovitz OH, Walvoord EC. (2007) *When Puberty is Precocious Scientific and Clinical Aspects* Humana Press: 137-150.
- [55] Peters T, Ausmeier K, Ruther U. (1999). Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society* 10(10): 983-6.
- [56] Pi J, Bai Y, Daniel KW, Liu D, Lyght O, Edelstein D, Brownlee M, Corkey BE, Collins S. (2009). Persistent oxidative stress due to absence of uncoupling protein 2 associated with impaired pancreatic beta-cell function. *Endocrinology* 150(7): 3040-8.
- [57] Poeta LS, Duarte MD, Caramelli B, Jorge M, Giuliano ID. (2013). Effects of physical exercises and nutritional guidance on the cardiovascular risk profile of obese children. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 59(1): 56-63.
- [58] Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 14(4): 529-644.
- [59] Reinehr T, Andler W. (2004). Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Archives of disease in childhood* 89(5): 419-22.
- [60] Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. (2004). A polymorphism in the promoter of UCP2 gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Molecular genetics and metabolism* 82(4): 339-44.
- [61] Roemmich JN, Clark PA, Lusk M, Friel A, Weltman A, Epstein LH, Rogol AD. (2002). Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 26(5): 701-9.
- [62] Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D. (2004). The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* 53 Suppl 1: S130-5.

- [63] Salopuro T, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M. (2009). Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC medical genetics* 10: 94.
- [64] Schaub MA, Boyle AP, Kundaje A, Batzoglou S, M. S. (2011). Linking Disease Associations with Regulatory Information in the Human Genome - Companion website. Abgerufen 18.05.2014 von http://regulomedb.org/GWAS/rs6499640_r2thr0.9_CEU.html#LD
- [65] Sesti G, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, D'Adamo M, Del Guerra S, Lauro D, De Nicolais P, Sbraccia P, Del Prato S, Gambardella S, Federici M, Marchetti P, Lauro R. (2003). A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes* 52(5): 1280-3.
- [66] Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sorensen TI. (2010). The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)* 34(1): 29-40.
- [67] Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. (1996). Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism: clinical and experimental* 45(2): 235-40.
- [68] Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, Watson E, Hattersley AT, McCarthy MI, Zeltser LM, Chung WK, Leibel RL. (2008). Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 294(4): R1185-96.
- [69] UniProt Knowledgebase. Alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase FTO. Abgerufen 24. Juli 2013 von <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9C0B1>
- [70] von Lengerke T, Reitmeir P, John J. (2006). [Direct medical costs of (severe) obesity: a bottom-up assessment of over- vs. normal-weight adults in the KORA-study region (Augsburg, Germany)]. *Gesundheitswesen* 68(2): 110-5.
- [71] Vos RC, Pijl H, Wit JM, van Zwet EW, van der Bent C, Houdijk EC. (2011). The effect of multidisciplinary lifestyle intervention on the pre- and postprandial plasma gut Peptide concentrations in children with obesity. *ISRN endocrinology* 2011: 353756.
- [72] Wabitsch M. (2000). Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome. *European journal of pediatrics* 159 Suppl 1: S8-13.
- [73] Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W. (2004). *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen* (1. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag: 223 - 6
- [74] Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W. (2004). *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen* (1. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag: 184 - 8

- [75] Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W. (2004). Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (1. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag: 157 - 68
- [76] Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W. (2004). Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (1. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag: 25 - 35
- [77] Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W. (2004). Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (1. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag: 61 - 9
- [78] Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W. (2004). Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (1. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag: 50 - 60
- [79] Wang LY, Chyen D, Lee S, Lowry R. (2008). The association between body mass index in adolescence and obesity in adulthood. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 42(5): 512-8.
- [80] WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 894: i-xii, 1-253.
- [81] Wong WW, Abrams SH, Mikhail C, Terrazas NL, Wilson TA, Arceo D, Mrowczynski PK, King KL, Stansel AD, Albright AN, Barlow SE, Brown KO, Brown JD, Klish WJ. (2009). An innovative summer camp program improves weight and self-esteem in obese children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 49(4): 493-7.
- [82] Wu L, Xi B, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Cheng H, Hou D, Sun D, Ott J, Wang X, Mi J. (2010). Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. *Diabetes* 59(12): 3085-9.
- [83] Xi B, Wang C, Wu L, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Wang X, Mi J. (2011). Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *American journal of epidemiology* 173(11): 1256-62.
- [84] Xu K, Zhang M, Cui D, Fu Y, Qian L, Gu R, Wang M, Shen C, Yu R, Yang T. (2011). UCP2 -866G/A and Ala55Val, and UCP3 -55C/T polymorphisms in association with type 2 diabetes susceptibility: a meta-analysis study. *Diabetologia* 54(9): 2315-24.
- [85] Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Uniklinik Düsseldorf (2015). Umrechnungsfaktoren - Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik. Abgerufen 27.03.2015 von <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/startseite/institute/zentralinstitut-fuer-klinische-chemie-und-laboratoriumsdiagnostik/zentrallabor/umrechnungsfaktoren/>
- [86] Zurbano R, Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, Marti A, Grupo de Estudio Navarro de la obesidad i. (2006). [Influence of the -866G/A polymorphism of the UCP2 gene on an obese pediatric population]. *Nutricion hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral* 21(1): 52-6.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: BMI-SDS des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 2: BMI-SDS nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 3: HOMA-IR des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 4: HOMA-IR nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 5: Triglyzeridspiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 6: Triglyzeridspiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 7: Gesamtcholesterinspiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 8: Gesamtcholesterinspiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 9: HDL-Spiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 10: HDL-Spiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 11: LDL-Spiegel des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 12: LDL-Spiegel nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 13: Relative Leistungsfähigkeit des Gesamtkollektivs bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 14: Relative Leistungsfähigkeit nach Geschlechtszugehörigkeit bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung.
- Abbildung 15: Frequenz der 3 Genotypen beim UCP2 SNP rs65936 im Gesamtkollektiv
- Abbildung 16: Frequenz der 3 Genotypen beim UCP2 SNP rs65936 im männlichen Kollektiv
- Abbildung 17: Frequenz der 3 Genotypen beim UCP2 SNP rs65936 im weiblichen Kollektiv
- Abbildung 18: Frequenz der Allele beim UCP2 SNP rs65936 im Gesamtkollektiv
- Abbildung 19: Frequenz der C-Allel-Träger/-Nichtträger und T-Allel-Träger/-Nichtträger beim UCP2 SNP rs65936 im Gesamtkollektiv
- Abbildung 20: Frequenz der Allele beim UCP2 SNP rs65936 im männlichen Kollektiv
- Abbildung 21: Frequenz der C-Allel-Träger/-Nichtträger und T-Allel-Träger/-Nichtträger beim UCP2 SNP rs65936 im männlichen Kollektiv
- Abbildung 22: Frequenz der Allele beim UCP2 SNP rs65936 im weiblichen Kollektiv
- Abbildung 23: Frequenz der C-Allel-Träger/-Nichtträger und T-Allel-Träger/-Nichtträger beim UCP2 SNP rs65936 im weiblichen Kollektiv
- Abbildung 24: Frequenz der 3 Genotypen beim FTO SNP rs7206010 im Gesamtkollektiv

Abbildung 25: Frequenz der 3 Genotypen beim FTO SNP rs7206010 im männlichen Kollektiv

Abbildung 26: Frequenz der 3 Genotypen beim SNP FTO rs7206010 im weiblichen Kollektiv

Abbildung 27: Frequenz der Allele beim SNP FTO rs7206010 im Gesamtkollektiv

Abbildung 28: Frequenz der A-Allel-Träger/-Nichtträger und G-Allel-Träger/-Nichtträger beim SNP FTO rs7206010 im Gesamtkollektiv

Abbildung 29: Frequenz der Allele beim SNP FTO rs7206010 im männlichen Kollektiv

Abbildung 30: Frequenz der A-Allel-Träger/-Nichtträger und G-Allel-Träger/-Nichtträger beim SNP FTO rs7206010 im männlichen Kollektiv

Abbildung 31: Frequenz der Allele beim SNP FTO rs7206010 im weiblichen Kollektiv

Abbildung 32: Frequenz der A-Allel-Träger/-Nichtträger und G-Allel-Träger/-Nichtträger beim SNP FTO rs7206010 im weiblichen Kollektiv

Abbildung 33: Änderung des HOMA-IR (Visit2-Visit1) nach Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. CC vs. TC: $p = 0,007$; CC vs. TT: $p = 0,018$

Abbildung 34: Änderung des Gesamtcholesterin-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. CC vs. TC: $p = 0,009$

Abbildung 35: Änderung des LDL-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. CC vs. TC: $p = 0,002$; CC vs. TT: $p = 0,017$

Abbildung 36: Änderung des HOMA-IR (Visit2-Visit1) nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,002$

Abbildung 37: Änderung des Gesamtcholesterin-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,011$

Abbildung 38: Änderung des Gesamtcholesterin-Spiegels (Visit2-Visit1) nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des T-Allels am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,001$

Abbildung 39: BMI-SDS bei der Eingangsuntersuchung nach Genotypen AA, GA und GG am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 dargestellt. AA vs. GA: $p = 0,017$

Abbildung 40: HOMA-IR bei der Eingangsuntersuchung nach Trägern beziehungsweise Nicht-Trägern des G-Allels am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 dargestellt. Träger vs. Nicht-Träger: $p = 0,040$

- Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade des Übergewichtes und der Adipositas nach WHO
- Tabelle 2: Wöchentliches Sport- und Fitnessprogramm während des stationären Aufenthaltes
- Tabelle 3: Bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung erhobene Parameter
- Tabelle 4: Phänotypische Werte bei der Eingangsuntersuchung
- Tabelle 5: Orte der Blutparameter-Bestimmung
- Tabelle 6: Bezeichnung der für die DNA-Isolation verwendeten Chemikalien mit Angabe der Inhaltsstoffe und deren Konzentration
- Tabelle 7: Bezeichnung der für die Agarose-Gelelektrophorese verwendeten Produkte mit Angabe des Herstellers
- Tabelle 8: Bezeichnung der für die Polymerase-Kettenreaktion verwendeten Produkte mit Angabe des Herstellers
- Tabelle 9: Bezeichnung der für die Genotypisierung verwendeten Produkte mit Angabe des Herstellers
- Tabelle 10: Bezeichnung der verwendeten Enzyme mit Angabe des Herstellers
- Tabelle 11: Sonstige Chemikalien mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 12: Verbrauchsmaterialien mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 13: Geräte für die körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik
- Tabelle 14: Geräte für die Gelelektrophorese mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 15: Zentrifugen mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 16: Pipetten, Pipettierroboter und Spotter mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 17: Für die PCR verwendeter Thermocycler mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 18: Sonstige Geräte mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 19: Software mit Angabe von Bezeichnung und Hersteller
- Tabelle 20: Zusammensetzung des Master-Mix für PCR iPlex Gold
- Tabelle 21: SNP-spezifische Primer für die PCR zur Amplifikation
- Tabelle 22: Zyklus-Programm für die PCR iPlex Gold
- Tabelle 23: Zusammensetzung der für die SAP-Reaktion verwendeten Lösung
- Tabelle 24: Temperatur-Programm für die SAP-Reaktion
- Tabelle 25: Standard-Mix für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs
- Tabelle 26: SNP-spezifische Primer für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs
- Tabelle 27: Zyklus-Programm für die Primerextensionsreaktion mit ddNTPs
- Tabelle 28: Mittelwerte des BMI-SDS mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 29: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte des BMI-SDS mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 30: Mittelwerte des HOMA-IR mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 31: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte des HOMA-IR mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 32: Mittelwerte der Triglyzeridspiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 33: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der Triglyzeridspiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 34: Mittelwerte der Gesamtcholesterinspiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 35: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der Gesamtcholesterinspiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 36: Mittelwerte der HDL-Spiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 37: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der HDL-Spiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 38: Mittelwerte der LDL-Spiegel mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 39: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der LDL-Spiegel mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 40: Mittelwerte der relativen Leistungsfähigkeit mit Standardabweichung im Gesamtkollektiv bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 41: Nach Geschlechtszugehörigkeit differenzierte Mittelwerte der relativen Leistungsfähigkeit mit Standardabweichung bei der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung und die Differenz mit Standardabweichung mit Angabe des p-Wertes

Tabelle 42: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 43: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen CC, TC und TT am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

Tabelle 44: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des C-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 45: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des C-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

Tabelle 46: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des T-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 47: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des T-Allel-Träger-Status am UCP2-Gen-Polymorphismus rs659366 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

Tabelle 48: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen AA, GA und GG am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 49: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche der Genotypen AA, GA und GG am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

Tabelle 50: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des A-Allel-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 51: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des A-Allel-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

Tabelle 52: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des T-Allels-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit den phänotypischen Werten bei der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 53: Ergebnisdarstellung der Gruppenvergleiche bezüglich des G-Allel-Träger-Status am FTO-Gen-Polymorphismus rs7206010 mit der Änderung der phänotypischen Werte (Visit2-Visit1).

Tabelle 54: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes, des BMI und des BMI-Z-Score mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der Studie von Wong et al. mit stationärem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 2 Wochen (n=21).

Tabelle 55: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes und des BMI mit 25. und 75. Perzentile bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der Studie von Knöpfli et al mit stationärem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 8 Wochen (n=130).

Tabelle 56: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes und des BMI mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung und 1 Jahr nach Interventionsbeginn der Studie von Nemet et al. mit ambulantem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 3 Monaten (n=24, n Kontrollgruppe=22).

Tabelle 57: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes (Umrechnung lb/kg = 2,205), des BMI und des BMI-Z-Score mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der 4- und 8-Wochen-Therapie-Gruppe sowie beider Gruppen kombiniert der Studie von Huelsing et al. mit stationärem Therapieprogramm und einer Therapiedauer von 4 beziehungsweise 8 Wochen (n=76).

Tabelle 58: Differenz der Mittelwerte des Körpergewichtes, des BMI und des BMI-SDS mit Standardabweichung bei der Ausgangs- und Eingangsuntersuchung der Studie von Gately et al. mit stationärem Therapieprogramm und einer durchschnittlichen Therapiedauer von 29 Tagen (n=185, Kontrollgruppe übergewichtig=38, Kontrollgruppe normalgewichtlich=56)

Tabelle 59: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels, des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der stationären Intervention der Studie von Hobkirk et al. mit einer Therapiedauer von 1 Monat (n=75).

Tabelle 60: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels mit Angabe des Interquartilabstandes sowie des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der stationären Intervention der Studie von Poeta et al. mit einer Therapiedauer von 3 Monaten (n=22, n Kontrollgruppe=22).

Tabelle 61: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels, des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der ambulanten Intervention der Studie von Monzavi et al. mit einer Therapiedauer von 3 Monaten (n=109).

Tabelle 62: Mittelwerte des Triglyzeridspiegels, des Gesamtcholesterinspiegels, des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels mit Standardabweichung vor [V1] und nach [V2] der Intervention der Studie von Kelishadi et al. mit einer Therapiedauer von 6 Wochen (n=35).

Tabelle 63: Mediane der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme und relativen maximalen Leistungsfähigkeit mit Angabe der 25. und 75. Perzentile vor [V1] und nach [V2] der stationären Intervention der Studie von Knöpfli et al. mit einer Therapiedauer von 8 Wochen (n=130).

8 Danksagungen

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Bernd Wolfarth für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas und das mir entgegengebrachte Vertrauen danken. Die Zusammenarbeit sowie die Diskussionen mit ihm waren hilfreich und produktiv.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Halle danke ich für die Möglichkeit, am Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin meine Dissertation schreiben zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. phil. Monika Siegrist, die mir von Anfang an mit Rat und Tat zur Seite stand. Jede Phase der vorliegenden Arbeit wurde von ihr intensiv und professionell begleitet. Die Zusammenarbeit mit ihr eröffnete mir viele neue Blickwinkel.

Ein weiterer großer Dank gilt Frau Dr. Melanie Heitkamp. Sie hat mich in die Abläufe der LOGIC-Studie eingeführt und unterstützte mich jederzeit hilfsbereit.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Tibor Schuster für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der Klinik Schönsicht in Berchtesgaden und des Helmholtz Zentrums München für die hervorragende Zusammenarbeit. Ein weiterer Dank geht an alle Probanden, die an der Studie teilgenommen haben. Ohne sie wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Frau Kathrin bedanken, die mir stets zur Seite steht und mir in allen Phasen der Arbeit Kraft gespendet hat.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und an meinen Bruder. Ihre Zuwendung und Wärme helfen mir, die Hürden des Lebens zu meistern.