

Aus der Klinik und Poliklinik für Chirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede

PPARgamma Polymorphismus (Pro12Ala): Ein molekularer Marker

zur Vorhersage des Gewichtsverlustes bei Gastric Banding

Operationen

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Ute Schlör

aus Wertheim

Würzburg, Juli 2002

Referent: Prof. Dr. med. K.-H. Fuchs

Korreferent: Priv.- Doz. Dr. med. J. Seufert

Dekan: Prof. Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2002

Die Promovendin ist Ärztin im Praktikum

Gewidmet meinen Eltern,
Martin und Margarete Schlör

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Definition und Klassifikation	1
1.3	Epidemiologie	3
1.4	Ätiologie der Adipositas	3
1.5	Adipositas als Risikofaktor	4
1.5.1	Hypertonie	6
1.5.2	Diabetes mellitus Typ II	7
1.5.3	Dyslipidämie	8
1.6	Therapie	8
1.6.1	Indikation zur Therapie	8
1.6.2	Diätetische Maßnahmen	10
1.6.3	Verhaltenstherapie	10
1.6.4	Körperliche Aktivität	10
1.6.5	Pharmakotherapie	11
1.7	Operative Therapie	11
1.7.1	Indikation	11
1.7.2	Operationsverfahren	12
1.7.3	Patientenselektion	14
1.8	Genetische Grundlagen der Adipositas und Kandidatengene	15
1.8.1	PPARGgamma und Adipositas	17
1.8.2	Hypothese und Zielsetzung der Arbeit	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientenkollektiv	20
2.2	Prä- und postoperativ erfaßte Daten	20
2.3	Materialgewinnung	20
2.3.1	Einverständniserklärung	20
2.4	Chemikalien und Geräte	21
2.4.1	Chemikalien, Puffer und Reagenzien	21
2.4.2	Geräte	22
2.5	Präparative und analytische Methoden	22

2.5.1	DNA-Extraktion aus EDTA-Vollblut	22
2.5.2	Amplifikation eines PPARgamma DNA-Fragmentes durch Polymerasekettenreaktion (PCR)	23
2.5.3	Schneiden der PCR-Produkte mit spezifischen Restriktionsendonukleasen: BstUI, HincII	25
2.5.4	Gelelektrophorese der ungeschnittenen und geschnittenen PCR-Produkte	27
2.5.5	Bestimmung der Insulin und C-Peptid Konzentration im Serum	28
2.5.6	Statistische Berechnungen	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Patientenkollektiv	30
3.1.1	Geschlechts-, Alters- und BMI-Verteilung	30
3.1.2	Bestimmung des PPARgamma-Genotypes	31
3.1.3	Beziehung zwischen Geschlecht und PPARgamma Pro12Ala Genotyp	32
3.2	Präoperative Daten	32
3.2.1	Anthropometrische Parameter	33
3.2.2	Parameter des Glukosestoffwechsels	33
3.3	Dynamik des Gewichtsverlaufes nach chirurgischer Intervention	36
3.4	Zusatzbefunde	43
4	Diskussion	45
4.1	PPARgamma Pro12Ala Mutationsträger verlieren schlechter an Gewicht nach Magenbandoperation	47
4.1.1	Erhöhte Insulinsensitivität bei Merkmalsträgern als mögliche Ursache für schlechteren Gewichtsverlust	48
4.2	Ausblick	50
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis	52
7	Abkürzungsverzeichnis	64
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Körperzusammensetzung des Menschen ist eines der wichtigsten Charakteristika seines Ernährungszustandes. Für das Überleben des Menschen war die Fähigkeit zur Speicherung von Energie im Fettgewebe eine wesentliche Voraussetzung. In der heutigen Zeit hat diese Fähigkeit durch das geregelte Nahrungsangebot bzw. –überangebot an vitaler Bedeutung verloren. Vor allem in den westlichen Industrienationen leiden viele Menschen in zweierlei Hinsicht unter einem zu hohen Körpergewicht:

1. Übergewicht kann zu einem erheblichen Risikofaktor für die Gesundheit werden.
2. Übergewichtige werden in ihrem sozialen Umfeld stark diskriminiert, so daß sich zusätzlich ein starker psycho-sozialer Leidensdruck einstellt.

1994 waren in Deutschland bereits 15,9 Millionen Menschen so stark übergewichtig, daß sie behandelt werden müßten (24), (Indikationen zur Therapie s. 1.5.). Das statistische Bundesamt Deutschland liefert neuere Daten von 1998: von insgesamt 7068 Personen war der BMI bei 40,3 % unter 25 kg/m², bei 39,4 % zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m² und bei 20,3 % über 30 kg/m² (70).

Derzeit besteht der Konsens, daß die Adipositas eine chronische Erkrankung darstellt, die nicht durch eine kurzfristige Therapiemaßnahme ausreichend behandelt werden kann, sondern nur langfristig, vielleicht sogar lebenslänglich therapiert werden muß.

1.2 Definition und Klassifikation

Übergewicht und Adipositas sind Begriffe, die meist synonym benutzt werden, wobei sich Übergewicht zunächst wertfrei auf eine erhöhte Körpermasse, die alle Gewebe (Fett, Knochen, Muskeln) einschließt, bezieht. Adipositas hingegen bezeichnet einen Überschuß an Körperfett.

Adipositas wird klassifiziert, um diejenigen Personen zu identifizieren, die ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben, und um adäquate

Therapiestrategien entwickeln zu können. Der Grad der Adipositas kann mit verschiedenen Methoden mehr oder weniger genau geschätzt werden. Die am einfachsten zu bestimmende, und gebräuchliche Methode zur Klassifizierung ist der sogenannte Body-Mass-Index (BMI, Körpermassenindex).

Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und dem Quadrat der Körpergröße.

$$\text{BMI} = \text{Gewicht kg/Größe (m)}^2$$

Übergewicht und Adipositas werden anhand des BMI wie folgt klassifiziert (WHO Report 1995 und 1998, 85,86):

Klassifikation	BMI kg/(m) ²	Komorbiditäten (Risiko)
Normalgewicht	18,5-24,9	Durchschnittlich
Übergewicht (präadipös)	25-29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	Deutlich erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	Stark erhöht
Extreme Adipositas Grad III	> 40	Sehr stark erhöht

Dieser Wert korreliert selbst bei Kindern in einem weiten Bereich mit dem Anteil an Körperfettgewebe (31).

Als weitere Berechnungsgrundlage für die Definition von Übergewicht bzw. Adipositas wird in der Praxis heute noch das relative Broca-Gewicht verwendet. Die Definition lautet:

$$\text{Broca-Normalgewicht (kg)} = \text{Körpergröße (cm)} - 100$$

Zur Definition von Übergewicht und Adipositas sollte der BMI bevorzugt werden, da mit dem relativen Broca-Gewicht sehr kleine Menschen häufig als übergewichtig und sehr große Menschen zu selten als übergewichtig klassifiziert werden (83).

Nicht nur das Ausmaß des Übergewichtes, sondern auch die Verteilung der Fettdepots bestimmt das Gesundheitsrisiko. Mit dem Quotient aus Taillen- und Hüftumfang (waist-hip-ratio, WHR) kann man zwischen gynoider oder

hüftbetonter (eher typisch für Frauen) und androider oder stammbetonter (eher typisch für Männer) Fettverteilung unterscheiden.

Die WHR sollte bei Männern unter 1,0 und bei Frauen unter 0,85 liegen (24). Das kardiovaskuläre Risiko ist bei androider Fettverteilung wesentlich höher als bei gynoider Fettansammlung (29,44).

Das Fettverteilungsmuster hat maßgeblichen Einfluß auf das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und muß deshalb bei der Abschätzung des Adipositas-assoziierten Gesundheitsrisiko berücksichtigt werden (35).

1.3 Epidemiologie

Die Zahl der Übergewichtigen in den westlichen Industrienationen nimmt stetig zu. Verlässliche Daten gibt es seit 1994 u.a. von der DHP (Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie), sowie von den Erhebungen des Bundesgesundheitsamtes (1994) für die Prävalenz von Übergewicht in Deutschland.

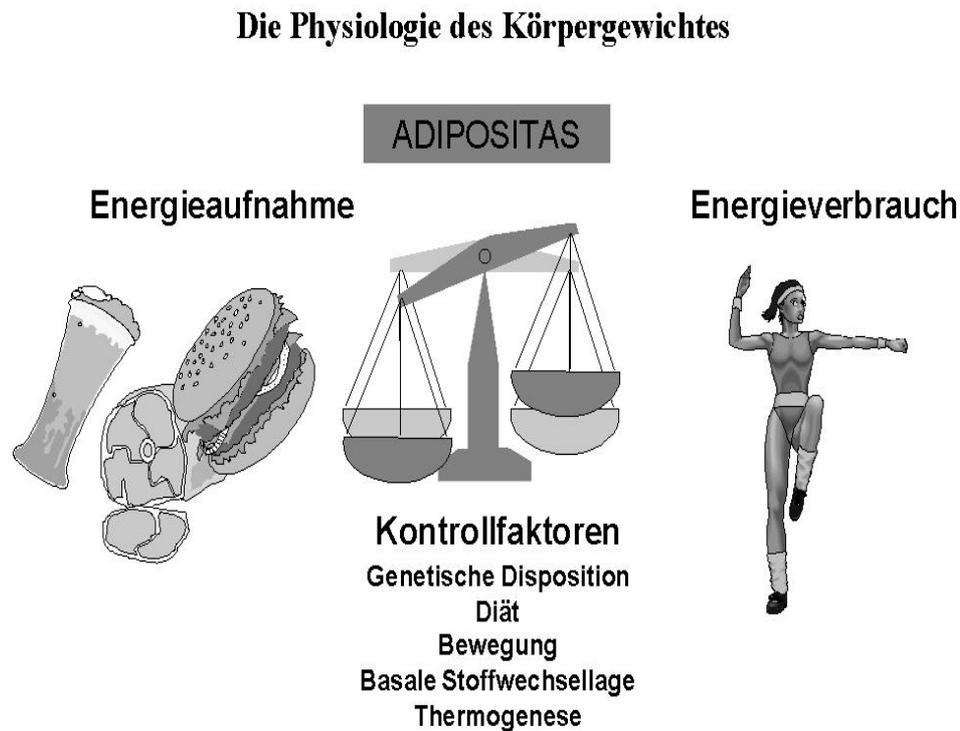
Aufgrund der vorliegenden Daten muß davon ausgegangen werden, daß jeder zweite erwachsene Bundesbürger übergewichtig ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) und jeder fünfte bis sechste adipös ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ist (25).

Statistisch nehmen die Bürger in Industrienationen während des Lebens ständig zu.

Im internationalen Vergleich gehört die Bundesrepublik Deutschland zu den Ländern mit sehr hoher Prävalenz der Adipositas, mit allgemein steigender Tendenz (25).

1.4 Ätiologie der Adipositas

Eine langfristige positive Energiebilanz ist die entscheidende Größe, die gesetzmäßig zu einer Gewichtszunahme des Organismus führt (24). Energiebilanz bedeutet Zufuhr an Nahrungsmitteln auf der einen Seite und Energieverbrauch des Organismus auf der anderen Seite.

Abb. 1: Die Physiologie des Körpergewichtes

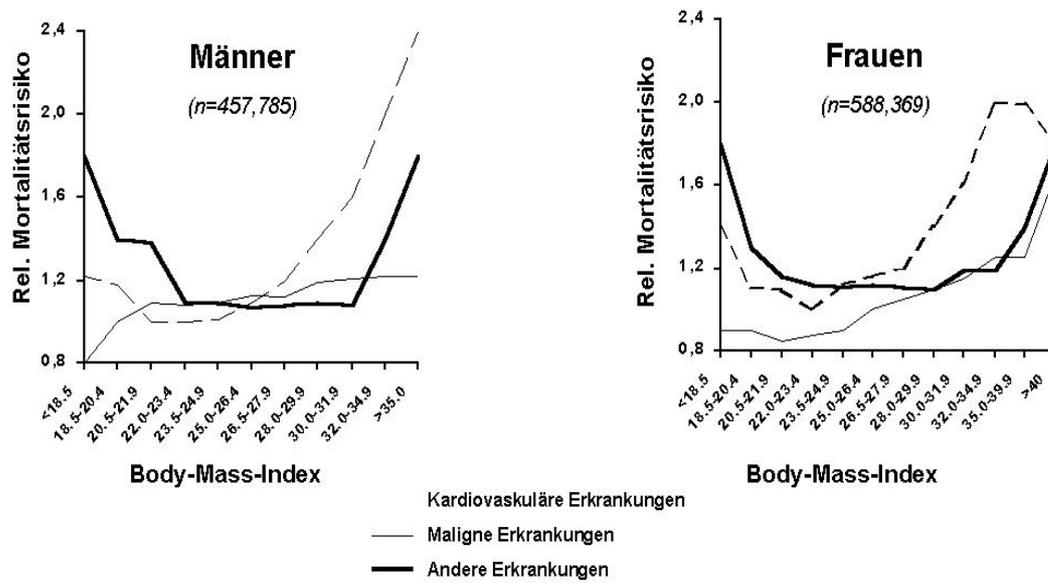
Die Zufuhr an Nahrungsmitteln bzw. das Eßverhalten werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Basierend auf eine genetische Prädisposition, werden diese beeinflusst durch kollektive sozio-kulturelle Rahmenbedingungen, zahllose Konditionierungen und Gewohnheiten, emotionale Komponenten, durch Rückwirkungen, die durch die Nährstoffaufnahme selbst geschaffen werden, sowie schließlich auch durch primär kognitive Prozesse wie Wissen, Information und Einstellungen (24).

1.5 Adipositas als Risikofaktor

Adipositas erhält ihren Krankheitswert durch die Vielzahl von Folgeerkrankungen, die erhebliche Auswirkungen auf die Morbidität der Bevölkerung haben. Krankheiten, die durch Adipositas bedingt oder mitbedingt werden, sind Erkrankungen wie

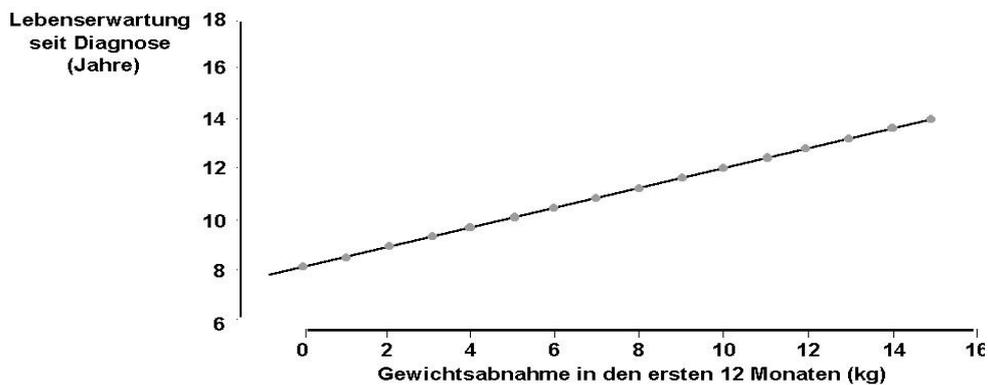
- arterielle Hypertonie
 - Dyslipidämie
 - Diabetes mellitus
- ⇒ (metabolisches Syndrom) und in deren Folge
- Myokardinfarkt und
 - cerebrale Insulte.

Abb. 2: Adipositas und Mortalität (Cancer Prevention Trial II, USA, 14 Jahre Nachbeobachtungszeit (1982-1996), (14))



Hier wird ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit zunehmendem BMI deutlich

Abb. 3: Lebenserwartung von Typ 2 Diabetikern (BMI > 25 kg/m²) in Relation zur Gewichtsabnahme (45)



Es zeigt sich eine deutliche Korrelation der Lebenserwartung von adipösen Typ 2 Diabetikern und Gewichtsabnahme, wobei die Lebenserwartung mit steigendem Gewichtsverlust zunimmt.

Das Risiko für einen Diabetes mellitus versechsfacht sich bei einem Anstieg des BMI von 23 kg/m² - 24,9 kg/m² auf mehr als 29 kg/m² (24).

In der Pathogenese des metabolischen Syndroms ist bekannt, daß dieser Krankheitskomplex vor allem mit androider Fettsucht assoziiert ist. Weiterhin ist die Insulinresistenz als ein Schlüsselphänomen zu betrachten. Bei den meisten Patienten mit metabolischem Syndrom liegt eine verminderte Insulinsensitivität vor (10,11,32).

1.5.1 Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist die häufigste Begleiterkrankung der Adipositas. In vielen Studien wurde bereits die stark erhöhte Hypertonieprävalenz bei einem erhöhten BMI beschrieben. In der NHANES-II-Studie konnte in der gesamten Population (20 bis 75 Jahre) bei einem BMI > 27 kg/m² eine dreimal höhere und

bei jüngeren Adipösen (20 bis 45 Jahre) eine sechsmal höhere Hypertonieprävalenz festgestellt werden (41).

Der häufig angenommenen kausalen Beziehung zwischen Insulinresistenz und konsekutiver Hypertonie (28) wird neuerdings ein Konzept gegenübergestellt, in dem eine gesteigerte Sympathikusaktivität die primäre, zentrale pathogenetische Rolle spielt (62).

1.5.2 Diabetes mellitus Typ II

Zahlreiche Untersuchungen belegen einen engen Zusammenhang zwischen Adipositas und Diabetes mellitus Typ II.

Die besten epidemiologischen Daten zum Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Typ-II-Diabetes stammen von der Nurses' Health-Studie. Danach erhöht bereits ein BMI im oberen Normalgewichtsbereich von 23 kg/m² - 24,9 kg/m² das Diabetesrisiko signifikant. Ab einem BMI > 30 kg/m² ist das Diabetesrisiko im Vergleich zu schlanken Frauen mit BMI < 20 kg/m² um mindestens das Dreißigfache erhöht (19,20).

Das Risiko, einen Diabetes Typ II zu entwickeln, ist bei Männern und Frauen mit stammbetonter, androider Fettverteilung höher als bei hüftbetonter, gynoider (16).

Nach heutigem Verständnis stellt die Insulinresistenz das Bindeglied in der Kausalbeziehung zwischen Adipositas und Typ-II-Diabetes dar (60).

Der Mechanismus, wodurch eine erhöhte Fettmasse eine Insulinresistenz verursacht, ist jedoch noch nicht geklärt.

Eine Erklärung könnte das Hormon Resistin geben, das von Fettzellen sezerniert wird. Denn die insulinstimulierte Glukoseaufnahme von Fettzellen wird verstärkt bei Neutralisation von Resistin und ist reduziert bei Resistin-Gabe (71).

Ein weiterer Erklärungsansatz wurde in dem Hormon Leptin gesucht, das im Fettgewebe produziert wird und im Hypothalamus die Nahrungsaufnahme reguliert (58). In folgenden Studien wurden die Insulinspiegel mit den Leptinspiegeln korreliert, um eine eventuelle Verbindung dieser beiden Parameter bezüglich des Diabetes mellitus Typ II (gekennzeichnet durch Insulinresistenz, veränderte Insulinsekretion) zu finden. Bei Misra et al. (51) wurde keine Korrelation von Seruminsulinspiegeln mit Leptinspiegeln gefunden. Im Gegensatz

dazu gibt Asakawa et al. (6) bei Diabetikern eine signifikante Assoziation von Serumleptinkonzentration mit u.a. dem Insulinspiegel an.

1.5.3 Dyslipidämie

Man findet bei Adipösen primär eine Erhöhung der Triglyceridspiegel im Blut, die zu einer Absenkung des HDL-Cholesterins führt. Das Gesamtcholesterin und entsprechend das LDL-Cholesterin steigen weniger dramatisch an als die Triglyceridspiegel (25).

Auch bei diesem Risikofaktor sind wieder die android-adipösen Patienten am meisten betroffen, da das LDL-Cholesterin in Subfraktionen vorliegt, die besonders atherogen sind.

Außer für die Erkrankungen im Rahmen des metabolischen Syndroms konnte Adipositas als ein Risikofaktor für koronare Herzerkrankung (Risiko 3 mal erhöht bei $\text{BMI} > 29 \text{ kg/m}^2$), Herzinsuffizienz, Schlaganfall (Risiko um 75% erhöht bei $\text{BMI} > 32 \text{ kg/m}^2$), Schlafapnoe-Syndrom (Erhöhung des BMI um 4 kg/m^2 geht mit einer Vervierfachung des Risikos für schlafbezogene Atmungsstörungen einher), Hyperurikämie und Gicht, Gallenblasenerkrankungen (Risiko 2-3 mal erhöht bei $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Krebserkrankungen, Orthopädischen Komplikationen und Psychosozialen Komplikationen identifiziert werden (25).

Schneider (1996) geht in seiner Kalkulation davon aus, daß die durch Adipositas und Folgeerkrankungen verursachten Kosten für das deutsche Gesundheitssystem im Jahr 1995 mit 15,5 – 27,1 Mrd. DM veranschlagt werden müssen (68).

1.6 Therapie

1.6.1 Indikationen zur Therapie

Die Behandlung von Übergewicht sollte erfolgen, wenn gewichtsassozierte Symptome und/oder Folgeerkrankungen vorliegen und/oder psychosozialer Leidensdruck besteht. Liegt ein $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ vor, wird aufgrund des erhöhten Risikos von Begleit- und Folgeerkrankungen generell eine Therapieempfehlung angeraten (25).

1.6.2 Diätetische Maßnahmen

Die Deutsche Adipositas Gesellschaft nennt in ihren aktuellen Empfehlungen als diätetische Behandlungsmöglichkeit die energiereduzierte Mischkost (1000-1500 kcal/d), die niedrig kalorische Kost (LCD, 700-1000 kcal/d) und die extrem niedrig kalorische Kost (VLCD, 450-700 kcal/d). Daneben gibt es noch die Möglichkeit ein modifiziertes Fasten durchzuführen. Ohne ärztliche Betreuung besteht die Möglichkeit, kommerzielle Gewichtsreduktionsprogramme durchzuführen. Die diätetischen Maßnahmen sind vor allem bei einem BMI zwischen 25 kg/m^2 – $29,9 \text{ kg/m}^2$ zu empfehlen, sofern keine Begleiterkrankungen vorliegen.

1.6.3 Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie dient der Modifikation und Stabilisierung des Eßverhaltens. Sie ist besonders wichtig für den Langzeiterfolg der Adipositasstherapie.

Sie beinhaltet unter anderem ein realitätsnahes Verhaltenstraining, Selbstbeobachtung und Selbstkontrolle mit dem Ziel das Eßverhalten zu ändern und die körperliche Aktivität zu steigern. Hinzu kommt die Bewältigung psychischer und sozialer Folgeprobleme der Adipositas.

1.6.4 Körperliche Aktivität

Das Körpergewicht eines Menschen ist zu einem beträchtlichen Teil durch seine physische Aktivität beeinflusst. Daher sollte physische Aktivität, ebenso wie diätetisch-verhaltenstherapeutische Maßnahmen, eine zentrale Rolle bei der langfristigen Gewichtsreduktion spielen.

Die Domäne der Bewegungstherapie ist die Gewichtserhaltung nach einer Phase der Gewichtsreduktion. Die Kombination aus Bewegungstherapie und Reduktionskost ist einer alleinigen Reduktionskost überlegen (50).

1.6.5 Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie ist als additive Maßnahme bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²) zu sehen, die begleitend zur Diät- und Verhaltenstherapie eingesetzt werden kann (83).

Ein alleiniger medikamentöser Therapieansatz ist nicht erfolgreich.

Es stehen zwei Gruppen von Medikamenten zur Verfügung:

1. Die im zentralen Nervensystem wirksamen Substanzen, die als Appetitzügler bzw. Sättigungsverstärker wirken. In diese Gruppe gehört Sibutramin (Reductil®), das über das serotoninerge und über das adrenerge System wirkt. Als Nebenwirkung sind ein Anstieg des Blutdruckes und der Pulsfrequenz zu berücksichtigen (25).
2. Die im Darm wirksamen Assimilationshemmer. Zugelassen ist der Lipasehemmer Orlistat (Xenical®), welcher zu 30% die Verdauung des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes im Darm inhibiert (25).

Konservative Therapiemaßnahmen führen bei der krankhaften Fettsucht häufig nur zu einer kurzfristigen und unzureichenden Gewichtsreduktion. Hier bietet sich bei ausgesuchten Fällen (s. Indikation 1.7.1) die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention.

1.7 Operative Therapie

1.7.1 Indikation

Eine operative Therapie extrem übergewichtiger Patienten ist unter folgenden Kriterien möglich (37):

1. BMI > 40 kg/m² seit mehr als drei Jahren. Die konservative Therapie, möglichst unter ärztlicher Anleitung oder im Rahmen von Selbsthilfegruppen, hat sich als erfolglos, oder nur von vorübergehendem Effekt gezeigt.
2. Endokrine Ursachen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit sind ausgeschlossen.
3. Schwerwiegende Stoffwechselerkrankungen, wie ein metabolisches Syndrom oder ein Schlafapnoe-Syndrom, zeigen eine hohe Dringlichkeit für die

Gewichtsreduktion und können die Indikation zum operativen Eingriff erhärten.

4. Eine endogene Depression ist in der Regel als Kontraindikation zum operativen Eingriff anzusehen, nicht jedoch eine reaktive Depression.
5. Im allgemeinen sollte man vor dem 18. und nach dem 65. Lebensjahr keine operativen Eingriffe zur Gewichtsreduktion durchführen.

1.7.2 Operationsverfahren

Heute gelten die Operationen nach Mason und Kuzmak als operativ-interventionelle Therapieformen der Wahl (24).

Beiden Operationsverfahren ist gemeinsam, daß der Magen verkleinert wird, indem er in zwei ungleich große Teile aufgeteilt wird. Der verbleibende funktionelle Restmagen kann nur noch einen Bruchteil des Nahrungsvolumens aufnehmen. Der Verzehr größerer Nahrungsmengen ist den Patienten kaum möglich, da er zu Schmerzen und Erbrechen führt.

Bei der vertikalen Gastroplastik nach Mason wird ein Silikonring mit einem Durchmesser von ca. 5 mm in die kleine Kurvatur des Magens (vertikal) eingenäht.

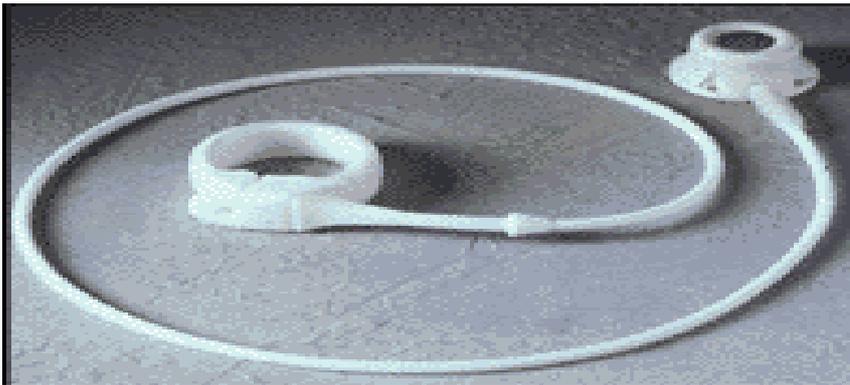
Vom Fundus bis zu diesem Ring verschließt eine vertikale Klammernaht den Restmagen, so daß ein Reservoir mit 15-60 ml zurückbleibt.

Eine Alternative stellt das 1983 von Kuzmak eingeführte Silikonmagenband-System dar. Die Weiterentwicklung dieses Systems, das sogenannte Lapband®, Fa. Bioenterics, wird bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv implantiert. Die Platzierung des verstellbaren Silikon-Magenbandes geschieht ohne eingreifende Veränderungen der Anatomie. Die Operation wird gewöhnlich minimal invasiv-laparoskopisch durchgeführt.

Das System besteht aus einem 13 mm breiten, gewebefreundlichen Silikonband, das zu einem etwa 5 cm im Durchmesser großen Ring geschlossen werden kann. Das mit Flüssigkeit füllbare Band wird laparoskopisch horizontal um den oberen Magenanteil gelegt, wodurch der Magen in zwei ungleich große Teile aufgeteilt wird. Es entstehen so ein etwa 30 ml fassender kleiner „Vormagen“ und ein voll funktionsfähiger großer „Restmagen“. „Vormagen“ und „Restmagen“ werden

durch eine etwa 10 mm große Öffnung getrennt. Durch Injektion von Flüssigkeit über ein unter der Haut im Fettgewebe implantiertes Portsystem mit Schlauchverbindung zum Silikon-Magenband kann der Stomadurchmesser postoperativ variiert werden.

Abb. 3: Das verstellbare Silikon – Magenbandsystem (Lapband®, Fa. Bioenterics)



Zur Abklärung der Möglichkeit einer operativen Therapie sind folgende Untersuchungen nötig:

- Ausführliches Vorgespräch zu Beschwerden und bisherigen Behandlungen
- Ausführliche internistische Untersuchung
- Psychologische Evaluierung
- Funktionsdiagnostische Abklärung des Magen-Darm-Traktes einschließlich Endoskopie
- Abschließendes Indikations- und Aufklärungsgespräch

Da die Plazierung des Magenbandes eine komplexe Operation darstellt, sind neben den allgemein gültigen Operationsrisiken (Blutungen, Gefäß-, Nervenverletzungen, Thrombosen, Embolie und Wundheilungsstörungen) weitere Risiken zu nennen:

- Dislokation des Bandes und damit einhergehenden Schluckstörungen
- Läsionen an Magen, Milz und Leber sind möglich, dadurch und durch andere größere Komplikationen kann eine offene Operation nötig werden
- Erneute Operation zur Entfernung des Magenbandes

1.7.3 Patientenselektion

Ein Problem stellt die Auswahl der Patienten für eine chirurgische Intervention dar, weshalb bei unserem Patientengut oben genannte Untersuchungen präoperativ durchgeführt wurden, um möglichst viele potentielle Therapieversager auszusortieren.

In verschiedenen Studien wird über ein Anteil von 30-40% an Patienten berichtet, die postoperativ nur wenig Gewicht abnehmen (42,55). Mögliche Ursache ist eine massive Zufuhr von Alkohol und/oder kurzkettigen Kohlenhydraten über Getränke, die den iatrogenen Engpaß problemlos passieren können. Die Patienten müssen in der Lage sein, auf kalorienhaltige flüssige Kost und Süßigkeiten weitgehend zu verzichten. Daher sind sog. „Sweet-eaters“, darunter versteht man Personen, die unter dem starken Bedürfnis nach Süßigkeiten und insbesondere Schokolade leiden (gesteigerter Süßhunger) (24), keine geeigneten Patienten für eine operative Intervention.

Sorgfältiges Kauen, langsames Essen und eine ausreichende Trinkmenge sind zur Vermeidung von Komplikationen unbedingt zu beachten und einzuhalten.

Die Patienten müssen bereit sein, sich zusätzlich in ein langjähriges Therapiekonzept eingliedern zu lassen. Dies dient der rechtzeitigen Erkennung von möglichen Komplikationen und ihrer Therapie. Eine typische Komplikation stellt die Dislokation des Bandes (83) neben allgemeinen Operationskomplikationen wie Blutungen, Gefäß- und Nervenverletzung, Thrombosen, Embolien und Wundheilungsstörungen dar. Weitere Komplikationen sind u.a. Pouchdilatation, Magenperforation, Bandpenetration und Portinfekt (43). Späte Pouchdilatation und unzureichende Gewichtsreduktion sind durch ungenügende Compliance seitens der Patienten bedingt.

Kunath et al. berichtet von einer Gesamtmorbidität von 19% und Letalität von 0,4% bei einem Kollektiv von 224 Patienten (43).

Das Verfahren hat neben den selten auftretenden Komplikationen aber eine hohe Erfolgsquote (s. Ergebnissteil, Tabelle 7).

Bei Kunath (43) beträgt die durchschnittliche prozentuale Reduktion des Übergewichts in 2 Jahren $50 \pm 28\%$.

Bei 496 operierten Patienten haben 95 Prozent der Behandelten ihr Übergewicht um 25 Prozent reduziert, 60 Prozent verloren die Hälfte des Übergewichts und ein Viertel reduzierte das Gewicht um 75 Prozent (2).

In Ulm wurde mit dieser Methode innerhalb von sechs Monaten nach der Operation eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 46 kg in sechs Monaten erreicht (1).

Die größte Aussicht auf Erfolg besteht bei kritischer Patientenselektion durch (s. u.a. 1.6.1. Adipositas-Therapiestrategie, DAG 1998)

- strenge Indikationsstellung s.1.7.1.
- integratives Konzept: Zusammenarbeit von Psychologen, Internisten und Chirurgen
- zusätzliche Basistherapie (Ernährungsumstellung, Verhaltenstraining, Bewegungstherapie)
- engmaschige Nachbetreuung der hochmotivierten und kooperativen Patienten

1.8 Genetische Grundlagen der Adipositas und Kandidatengene

Neben dem Eßverhalten und verminderter körperlicher Aktivität rückt vor allem in den letzten Jahren der genetische Aspekt als Ursache der Adipositas mehr in den Vordergrund.

Untersuchungen zur Adaptation des Energieumsatzes an hyper- und hypokalorische Kost (47), wie auch Studien mit Zwillingen (15,5) machen das Vorhandensein eines Setpoints für die Regulation des individuellen Körpergewichtes bei Menschen wahrscheinlich (12,13).

Die Identifizierung von verschiedenen Genen, die für das Körpergewicht und die Pathogenese der Adipositas verantwortlich sind, gestaltet sich durch den polygenen Vererbungsmodus schwierig. Dennoch wurden einige Gene isoliert, die selbst oder über ihr Genprodukt mit Adipositas in Verbindung gebracht werden können, und somit als Kandidatengene diskutiert werden.

Eines ist das sogenannte *Obesitas ob-gen*. Über dessen Genprodukt Leptin wird die „Kommunikation“ des Körperfettgewebes mit dem zentralen

Regulationszentrum gesteuert. Die Höhe des Leptinspiegels ist proportional zur Körperfettmenge (89).

Beim Menschen wurden fünf seltene monogene autosomal rezessive Formen von extremer Adipositas identifiziert, welchen Mutationen in den Genen für Leptin (52), Leptinrezeptor (73), Prohormon-Convertase-1 (PC-1) (18,80,87), Proopiomelanocortin (POMC) (38) bzw. Melanocortin-4-receptor (MC4R) zugrunde liegen.

Neben Leptin gibt es eine Anzahl weiterer Botenstoffe, die für die zentrale Regulation von Hunger und Sättigung von Bedeutung sind. Für einige Neuropeptide, wie Neuropeptid Y (NPY), Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), Melanin concentrating Hormone (MCH) und Urocortin ist ein Einfluß auf die Nahrungsaufnahme und Sättigung ebenfalls beschrieben (3,61,77).

Die Untersuchungen weiterer Kandidatengene, wie dem beta-3-adrenergen Rezeptor oder den „Uncoupling Proteinen“(UCP-1, UCP-2, UCP-3), die periphere Regulatoren des Energieumsatzes darstellen, ergab in keinem Fall eine eindeutige Relevanz von Polymorphismen für den adipösen Phänotyp (25).

Tab. 1: Kandidatengene der Adipositas und ihr Wirkort

ZENTRALE REGULATION DER NAHRUNGS-AUFNAHME

Leptin

Neuropeptid Y (NPY)

Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1)

Melanin concentrating Hormone (MCH)

Urocortin

Melanocortin-4-receptor (MC4R)

PERIPHERER ENERGIEUMSATZ

Uncoupling Proteine (UCP-1, UCP-2, UCP-3)

beta-3-adrenerger Rezeptor

1.8.1 PPARgamma und Adipositas

Ein weiteres Kandidatengen ist der nukleäre Hormon-Rezeptor Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma (PPARgamma). Es handelt sich um einen Liganden – abhängigen Transkriptionsfaktor, der zu der Familie der Kernrezeptoren gehört, d.h. nach Bindung der Liganden an PPAR-gamma werden Gene reguliert. Natürliche Liganden von PPAR-gamma sind Prostaglandin J2 und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (69). Durch die Bindung dieser Liganden wird die Aktivierung von Genen, die für die Adipozytendifferenzierung und den Glukosehaushalt verantwortlich sind ausgelöst (21). Weitere Studien belegen die Involvierung von PPAR-gamma in die Regulation von Insulinsensitivität und den Zusammenhang mit Insulinresistenz (69). PPARgamma reguliert somit die Adipozytendifferenzierung, den Fettstoffwechsel und die Insulinsensitivität (17,30,39,74-76), weshalb PPARgamma ein Kandidatengen für Adipositas, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämien darstellt.

Thiazolidindione, Medikamente zur Diabetestherapie mit den Handelsnamen Avandia® (Rosiglitazon) und Actos® (Pioglitazon), binden an den PPARgamma Rezeptor und lösen hierdurch eine Wirkung auf Zellen aus, wodurch u.a. die Empfindlichkeit des Körpers auf das körpereigene Insulin erhöht wird („Insulinsensitizer“) (9,36,46).

Es gibt drei PPARgamma Isoformen, PPARgamma-1, PPARgamma-2 und PPARgamma-3, die durch unterschiedliche Promotoren und Splicing entstehen. Verglichen mit PPARgamma-1 hat PPARgamma-2 28 zusätzliche Aminosäuren an seinem N-terminalen Ende (23,90). PPARgamma-1 findet man in verschiedenen Geweben, wie Fettgewebe, Skelettmuskel in Herz und Leber, während PPARgamma-2 fast ausschließlich in Fettgewebe zu finden ist (7,54,59,79). PPARgamma-3 scheint im Kolon und im Fettgewebe exprimiert zu sein (7,26,27,63).

Adipositas und Ernährungsfaktoren beeinflussen das Ausmaß der Expression und Aktivierung von PPARgamma-2 im Fettgewebe (79).

Kürzlich wurden zwei Polymorphismen im PPARgamma-Gen identifiziert (65,88). Dabei handelt es sich um eine Mutation in Kodon 12, wobei die Aminosäure Prolin durch Alanin ersetzt wird (Pro12Ala), und weiterhin um Pro115Gln bei dieser Mutation ist in Kodon 115 Prolin durch Glutamin substituiert.

Bei Finnen mittleren Alters mit Normalgewicht oder leichtem Übergewicht wurde die Pro12Ala Mutation mit einem niedrigeren BMI und verbesserter Insulinsensitivität in Verbindung gebracht (21). Im Gegensatz dazu wurde in zwei weiteren Gruppen von adipösen Kaukasiern dieser Polymorphismus mit erhöhtem BMI assoziiert (8).

Ferner weisen die Ergebnisse verschiedener Studien darauf hin, daß der Pro12Ala Polymorphismus mit einer erhöhten Insulinsensitivität in Verbindung steht. Miles et al. (49) kam zu dem Schluß, daß eine verminderte Expression des PPARgamma Genes zu einer verbesserten Insulinsensitivität führen kann. Daraus schloß er, daß eine volle Aktivität dieses Gens eine Rolle bei der Entwicklung von Insulinresistenz spielen könnte. Auch Koch et al. (40) berichtet von einer verbesserten Insulinsensitivität von stark adipösen (BMI > 30 kg/m²) Pro12Ala Mutationsträger im Gegensatz zu stark adipösen Personen (BMI > 30 kg/m²) ohne Mutation.

Hara et al. (34) fand bei einer übergewichtigen Gruppe eine Assoziation dieses Polymorphismus mit einer erhöhten Insulinsensitivität und einem vermindertem Risiko einen Diabetes mellitus II zu entwickeln.

In weiteren Untersuchungen der Pro12Ala Mutation wurde eine Assoziation mit Diabetes mellitus (4,48,62) bzw. der juvenilen Adipositas beschrieben (22,33). Über eine weitere seltene Pro115Gln Mutation wurde als mögliche Ursache von Adipositas berichtet (65). Bei 4 von 121 stark adipösen Personen konnte Ristow et al. diesen Polymorphismus feststellen. Diese 4 Personen hatten durchschnittlich einen höheren BMI als die anderen stark adipösen Personen ohne Mutation. In der Vergleichsgruppe von 237 Normalgewichtigen Personen konnte diese Genveränderung nicht gefunden werden.

1.8.2 Hypothese und Zielsetzung der Arbeit

Die Aktivierung von PPARgamma ist assoziiert mit einer erhöhten Insulinsensitivität (53).

Deeb et al. (21), Koch et al. (40), Hara et al. (34) u.a. beschreiben darüber hinaus eine Assoziation des Pro12Ala Polymorphismus im PPARgamma Gen mit erhöhter Insulinsensitivität.

Ferner ist PPARgamma ein Zielmolekül für Wirkstoffe, die die Insulinsensitivität erhöhen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß der Pro12Ala Genotyp mit Adipositas und Insulinsensitivität eng im Zusammenhang steht, und ließ uns folgende Hypothese formulieren:

- Der Pro12Ala Polymorphismus im PPARgamma Gen ist mit einer erhöhten Insulinsensitivität und daraus resultierendem schlechterem Gewichtsverlust nach Magenbandoperation bei gleichem präoperativem Ausgangsgewicht und BMI assoziiert.
- Bei Bestätigung der Hypothese durch unsere Untersuchungen kann dieser Polymorphismus als molekularer Marker zur Vorhersage des Gewichtsverlustes bei Magenbandoperationen dienen.

Diese Hypothese wurde im Rahmen der folgenden Studie überprüft:

Teils retrospektive, teils prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie.

Wir untersuchten die Häufigkeit des Pro12Ala Polymorphismus mittels

Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) in massiv

übergewichtigen Patienten, die sich einer Gastric Banding Operation zur

Gewichtsreduktion unterzogen, und korrelierten den jeweiligen Genotyp zur

Dynamik der postoperativen Gewichtsreduktion und des BMI. Weiterhin

untersuchten wir den Zusammenhang dieser Mutation mit Hyperinsulinämie und

Insulinsensitivität.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser teils prospektiven, teils retrospektiven Beobachtungsstudie setzte sich aus 62 stark adipösen Personen bzw. Patienten zusammen, die sich einer Magenbandoperation unterzogen haben. Die 13 Männer waren zwischen 23 und 56 Jahren alt, die 49 Frauen zwischen 19 und 59.

Nach Voruntersuchungen von Chirurgen, Internisten und Psychologen wurde nach Auswertung der gewonnenen Daten (s. 2.2) die Indikation zur Operation gestellt. Postoperativ folgten in 3 monatigen Abständen Nachuntersuchungen.

2.2 Prä- und postoperativ erfaßte Daten

Für diese Studie relevanten präoperativen Daten waren:

Erfassung des Körpergewichtes, der Körpergröße, Berechnung des BMI und der WHR. Außerdem folgende Laborparameter: Seruminsulin, Glukose und C-Peptid.

Bei den postoperativen Kontrollen wurden folgende Parameter untersucht:

Körpergewicht, BMI. Laborparameter: Seruminsulin, Glukose und C-Peptid.

2.3 Materialgewinnung

Von jedem Probanden des Versuchskollektivs wurden drei Monovetten (Fa. Sarstedt®), (1 EDTA-, 2 Serumröhrchen) venöses Blut gewonnen.

Das EDTA Vollblutröhrchen wurde ohne weitere Behandlung bei -20°C eingefroren.

Die beiden Serumröhrchen wurden für 10 min. bei 3430 rpm abzentrifugiert.

Das über der Trennschicht befindliche Serum wurde vorsichtig in ein weiteres Röhrchen überführt, und ebenfalls bei -20°C gelagert.

2.3.1 Einverständniserklärung

Da in den Blutproben unter anderem DNA auf zwei Mutationen im PPARgamma-Gen untersucht wurde, mußte jeder Proband nach Aufklärung ein schriftliches Einverständnis geben.

2.4 Chemikalien und Geräte

2.4.1 Chemikalien, Puffer und Reagenzien

- Agarose (Fa. Carl Roth GmbH&Co, Karlsruhe, Deutschland)
- 100 Base Pair Ladder (Fa. Lifetech Gibco BRL®, Karlsruhe, Germany)
- BSA (Bovine Serum Albumin) (1 mg/ml) (Fa. Sigma, Deisenhofen, Deutschland)
- BstUI, 10000 U/ml (Fa. New England BioLabs, Beverly, USA)
- C-Peptid – RIA®, (Fa. DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany)
- dNTP (Fa. Takara®, Kyoto, Japan)
- Ethanol (96-100 %)
- Ethidiumbromid (Fa. Sigma, Deisenhofen, Deutschland)
- 10 x Gel loading buffer (Zusammensetzung: Glycerol 99,5 % 3 ml, 0,5 M EDTA pH 8, 2 ml, 10 % SDS 1 ml, H₂O dest. 4 ml)
- HincII, 10 U/μl (Fa. Promega GmbH, Mannheim, Deutschland)
- Insulin – RIA, Coat-A-Count ®(125-I), (Fa. DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany)
- Mineralöl
- 10 x PCR Puffer (Zusammensetzung: 100 mM Tris-Cl pH 8,3, 500 mM KCl, 15 mM MgCl₂)
- PPARgamma sense primer Oligonukleotide (Fa. Pharmacia Biotech, Frankfurt, Deutschland, jeweils 100 pmol/μl)
PPAR-1 (5' AACCTGCATCTCCACCTTATTATTCTGA 3'),
PPAR-2 (5' GCCAATTCAAGCCCAGTC 3')
- PPARgamma antisense primer Oligonukleotide (Fa. Pharmacia Biotech, Frankfurt, Deutschland, jeweils 100 pmol/μl)
PPAR-A (5' GATGGCCACCTCTTTGCTCTGCTCCTG 3'),
PPAR-B (5' GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG 3')
- QIAamp DNA Blood Mini Kit ® (Fa. QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)
- 1 x TAE Puffer (Zusammensetzung: 0,04 M Tris-Acetat, 1 mM EDTA)
- Taq-Polymerase (Takara®, Kyoto, Japan)

2.4.2 Geräte

- Automatic Gamma-Counter (Wallac Distribution GmbH, Freiburg)
- Biofuge 28 RS (Rotanta®/RPC Untertisch-Kühlzentrifuge) (Fa. Heraeus Segatech, Hanau, Deutschland)
- Geldokumentationssystem (Kodak digital science™, electrophoresis documentation and analysis system 120®, Frankfurt, Deutschland)
- Gelelektrophoresekammer (Fa. Bio Rad, München, Deutschland)
- Heizblock (Fa. Hartenstein, Würzburg, Deutschland)
- Photometer (Fa. LKB Pharmacia, Freiburg, Deutschland)
- Thermal Cycler (Fa. Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland, Gene Amp PCR System 2400®)
- Vortex-Mixer (Fa. Janke&Kunkel IKA-Werke, Staufen, Deutschland)
- Wasserbad (Fa. Köttermann, Uetze/Hänigsen, Deutschland)

2.5 Präparative und analytische Methoden

Die Mutationsanalyse wurde mittels Restriktions-Fragment-Längen Polymorphismus (RFLP) durchgeführt, dessen Prinzip nachfolgend erklärt wird:

Restriktionsendonukleasen erkennen spezifisch eine Basensequenz im DNA-Doppelstrang und schneiden beide Stränge der Doppelhelix. Nach dieser enzymatischen Spaltung mit einem geeigneten Restriktionsenzym entstehen unterschiedlich lange Fragmente, man spricht daher von Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP).

2.5.1 DNA-Extraktion aus EDTA-Vollblut

Zur Extraktion der DNA aus Blutleukozyten wurden 200µl des langsam aufgetauten EDTA-Blutes in ein 1,5ml Eppendorfgefäß pipettiert und mit 25µl der QIAGEN® Protease-Lösung und 200µl Puffer AL (beinhaltet SDS) vermischt, um die Zellen zu lysieren.

Nach 5 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur folgten 10 min bei 70°C im Heizblock (Hitzedenaturierung).

Zu dem Ansatz wurden 210µl Ethanol (96%-100%) pipettiert, welches als organisches Lösungsmittel Proteine ausfällt, während die Nukleinsäuren in Lösung bleiben. Nach einem weiteren Mischschritt wurde der Inhalt in eine QIAamp® Säule überführt, die ihrerseits in einem QIAamp® Sammelröhrchen plaziert wurde. Es folgte eine Zentrifugation für 2 min bei 6000g (8000rpm), die eine Absorption von DNA an der Säule bewirkt, welche mit einer „silica-gel Membran“ beschichtet ist. Die an die QIAamp® Säule gebundene DNA wurde nachfolgend eluiert.

Die QIAamp® Säulen wurden nochmals in neue Sammelröhrchen gegeben, bevor 500µl Puffer AW, der nötig ist, um die DNA zu waschen, des QIAamp® Blood Kits dazugegeben wurden. Es schloß sich der gleiche Zentrifugationsschritt wie oben beschrieben an. Nach erneuter Zugabe von 500µl Puffer AW wurde wieder für 2 min bei 6000g (8000rpm) und danach für 4 min bei 13000g zentrifugiert, wonach die QIAamp® Säulen in einem 1,5ml Eppendorfgefäß plaziert wurden. Die DNA wurde durch Zugabe von 200µl auf 70°C vorgeheizten Puffer AE (Elution) eluiert. Es folgte für 5 min eine Inkubation im Heizblock bei 70°C, um die DNA zu denaturieren und danach eine letzte Zentrifugation bei 6000g (8000rpm).

Die eluierte DNA wurde bei -20°C aufbewahrt.

Messung der DNA-Konzentration mittels optischer Dichtemessung bei 260 nm und 280 nm Wellenlänge:

Prinzip: Die Menge der UV-Strahlung, die von der DNA-Lösung absorbiert wird, ist ihrem DNA-Gehalt direkt proportional.

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte im Photometer mit einer Verdünnung von 1:5. Die Reinheit der Probe wurde erfaßt, indem man die Ratio der Absorption bei 260 nm zu 280 nm berechnet. Sie sollte zwischen 1,5 und 2,0 liegen.

Die DNA- Ausbeute lag zwischen 3-15µg aus 200µl Vollblut und die Ratio zwischen 1,2 – 2.

2.5.2 Amplifikation eines PPARgamma DNA - Fragmentes durch Polymerasekettenreaktion (PCR)

Um die erwünschte DNA –Konzentration von 20 ng/ml zu erhalten, wurde die Probe entsprechend der DNA-Konzentration mit Wasser versetzt.

Mit Hilfe der Taq DNA-Polymerase, spezifischer Primer und der ebenfalls im Ansatz enthaltener Mononukleotide wurde das gewünschte DNA-Segment mit einer Größe von 270 bp (Pro12Ala) bzw. 129 bp (Pro115Gln) des PPARgamma – Genes amplifiziert.

Die Reagenzien wurden nach folgendem Schema in ein PCR-Eppendorfgefäß pipettiert:

Tab. 2: PCR-Reaktionsansatz

<u>Reagenz</u>	<u>Pro12Ala</u>	<u>Pro115Gln</u>
10x PCR Puffer	5µl	5µl
DNA	5µl	5µl
dNTP	4µl	4µl
Sense primer (PPARgamma-1)		1µl
Antisense primer (PPARgamma-A)		1µl
Sense primer (PPARgamma-2)	1µl	
Antisense primer (PPARgamma-B)	1µl	
Taq-Polymerase	1µl	1µl
<u>H2O</u>	<u>33µl</u>	<u>33µl</u>
Gesamtvolumen	50µl	50µl

Nachdem die Reagenzien auf Eis gemischt worden waren, wurden die Röhrchen auf dem Vortex-Mixer kurz durchmischt. Es folgte ein Quick-run in der Zentrifuge.

Für die Pro115Gln-Proben, und die ersten 39 Proben der Pro12Ala Versuchsreihe wurden alle Proben mit 100 µl Mineralöl überschichtet, um Volumenverlust durch Verdunstung zu vermeiden.

Die PCR beginnt mit der Denaturierung bei 94° C, bei dem die doppelsträngige DNA in zwei Einzelstränge zerfällt (melting). Daran schließt sich ein für das jeweilige PCR-Fragment temperatur- und zeitspezifischer Anlagerungsschritt (annealing) an, bei dem die beiden Primer mit der spezifischen Sequenz der DNA am PPARgamma-Gen hybridisieren.

Nach der Hybridisierung folgt die durch die Taq-Polymerase durchgeführte Extension des DNA-Stranges bei der für dieses hitzestabile Enzym optimalen Temperatur von

72°C, wobei die einzelnen, im Polymerisationsmix bereitgestellten Nukleotide, in der Reihenfolge entsprechend der DNA-Matrize eingebaut werden.

Folgende Programmierschemata für den DNA Thermal Cycler wurden verwendet:

Pro12Ala

Denaturierung	5 min bei 94°C		
Denaturierung	45 sec bei 94°C	}	je 32x
Annealing	45 sec bei 53°C		
Extension	45 sec bei 72°C		
Extension	2 min bei 72°C		
Kühlung	∞ bei 4°C		

Pro115Gln

Denaturierung	5 min bei 94°C		
Denaturierung	45 sec bei 94°C	}	je 32x
Annealing	45 sec bei 56°C		
Extension	45 sec bei 72°C		
Extension	2 min bei 72°C		
Kühlung	∞ bei 4°C		

Nach Ablauf des letzten Zyklus hielt der Thermal Cycler die Proben bei 4°C gekühlt, bis sie aus dem Gerät entnommen wurden. Danach wurden diese entweder direkt weiterverarbeitet, oder bei -20°C aufbewahrt.

2.5.3 Schneiden der PCR-Produkte mit spezifischen Restriktionsendonukleasen: BstUI, HincII

Innerhalb des Amplikons befindet sich eine Schnittstelle, die von spezifischen Restriktionsendonukleasen erkannt wird, und die DNA bei Vorhandensein dieser Stelle schneidet. So ergeben sich bei Vorhandensein einer Mutation statt einer singulären DNA-Spezies, entweder 2 (homozygot), oder 3 (heterozygot) DNA-Restriktionsfragmente.

Die jeweilige spezifische Schnittstelle befindet sich bei 227 bp (Pro12Ala Polymorphismus) bei einer Gesamtgröße des Amplikons von 270 bp, bzw. bei 104 bp (Pro115Gln) bei einer Gesamtgröße von 129 bp.

So erwartet man bei Pro12Ala nach Gelelektrophorese

- Homozygot gesund: singuläre Banden mit einer Größe von 270 bp
- Heterozygot: Banden mit Größen von 270 bp, 43 bp und 227 bp
- Homozygot für den Polymorphismus: Banden mit Größen von 227 bp und 43 bp

Pro115Gln:

- Homozygot gesund: singuläre Banden mit einer Größe von 129 bp
- Heterozygot: Banden mit Größen von 129 bp, 25 bp und 104 bp
- Homozygot für den Polymorphismus: Banden mit Größen von 104 bp und 25 bp

Für den Pro12Ala Polymorphismus wurde die Restriktionsendonuklease BstUI (5'...C|GCG...3') mit einer Aktivität von 10 U/ μ l, und für den Pro115Gln Polymorphismus die Restriktionsendonuklease HincII (5'...GT(T/C) (A/G)AC...3') mit einer Aktivität von 10 U/ μ l zusammen mit den zugehörigen 10x Restriktions-Puffern verwendet.

Für den Verdau wurden folgende Reagenzien gemischt:

Tab. 3: Pipettierschema zur enzymatischen Spaltung der PCR-Produkte

	Pro12Ala	Pro115Gln
PCR-Produkt	16 μ l	14 μ l
10x Puffer	2 μ l	2 μ l
BSA (1mg/ml)	-	2 μ l
Enzyme	2 μ l (BstU I)	2 μ l (HincII)
Gesamtvolumen	20 μ l	20 μ l

Der Ansatz wurde auf Eis in ein Eppendorfgesäß pipettiert, mit dem Vortexgerät durchmischt und nach einem Quickrun in der Zentrifuge zur Enzymverdauung bei 37°C für 2 Stunden im Wasserbad inkubiert.

2.5.4 Gelelektrophorese der ungeschnittenen und geschnittenen PCR-Produkte

Die ungeschnittenen und geschnittenen Produkte der PCR wurden in einem 2,5%-igen Agarosegel optisch dargestellt. Durch die angelegte Spannung trennten sich die DNA-Fragmente entsprechend ihrer Molekülgröße und Ladung bei der Wanderung von der Kathode zur Anode auf. Eine ungefähre Größenordnung wurde durch den 100 bp DNA Marker möglich.

Durch Zugabe von Ethidiumbromid in den Gelansatz wurden die zu beurteilenden DNA-Fragmente unter UV-Licht sichtbar gemacht.

Tab. 4: Ansatz für 2,5%iges Agarosegel

Reagenz	Menge
Agarose	2,5g
1x TAE-Puffer	100ml
Ethidiumbromid (10 mg/ml)	5µl
Gesamtvolumen	100ml

Nach vollständiger Polymerisation der zuvor aufgekochten Gelmasse wurden die 1. Tasche mit 6µl Marker, und die restlichen Taschen mit jeweils 22µl Probe gefüllt. Probenvorbereitung nach folgendem Schema:

20µl Probe nach Verdau
2µl loading buffer

Die Auftrennung im Gel, das vollständig mit 1x TAE-Puffer bedeckt war, erfolgte in einer Gelelektrophoresekammer bei 140V.

Die Beurteilung der Gele fand am Ende der Laufzeit auf einem UV-Tisch mit Sofortkamera statt, die unter UV-Licht die verschiedenen DNA-Banden sichtbar werden ließ.

2.5.5 Bestimmung der Insulin und C-Peptid Konzentration im Serum

Sowohl die Bestimmung des Insulin- als auch der C-Peptid-Konzentration im Serum erfolgte mittels RIA-Kits der Firma DPC Biermann, Bad Nauheim, Germany.

Das Procedere folgte den Prinzipien eines Radioimmunoassays (RIA), wobei eine definierte Menge radioaktives und ein nicht-radioaktives Antigen (aus der Probe) um eine feste Anzahl von Antikörperbindungsstellen konkurrieren. Es bilden sich nicht radioaktive und radioaktiv markierte Antigen-Antikörper-Komplexe aus.

Im Trennschritt werden nicht gebundenes radioaktiv markiertes Antigen und sonstige Bestandteile der Probe entfernt. Die Menge des im Immunkomplex gebundenen radioaktiv markierten Marker-Antigens läßt sich im Flüssigkeitsszintillationszähler bestimmen. Entsprechend des Kompetitionsprinzips ist der Anteil des radioaktiv markierten Antigen-Antikörper-Komplexes um so geringer, je höher die Antigenkonzentration der zu messenden Probe ist.

2.5.5.1. Reagenzien des Insulin-RIA-Kits

- Polypropylen-Röhrchen, beschichtet mit Insulin-Antikörpern
- ¹²⁵I Insulin
- Nullstandard, Insulin-freie Serum-Matrix
- Insulin-Standards, in humaner Serum-Matrix in den Konzentrationen: 5; 15; 50; 100; 200 und 400 µIU (ml)

Die Durchführung erfolgte nach Angaben des Herstellers:

1. In die Teströhrchen werden jeweils 200µl der Standards, Kontrollen und Patientenproben pipettiert und mit ¹²⁵I-Insulin gemischt.
2. Die Testansätze werden 18-24h bei Raumtemperatur inkubiert, danach wird der Überstand abgesaugt.
3. Die Radioaktivität wird 1 Minute lang gemessen.

2.5.5.2. Reagenzien des C-Peptid-Kits

- C-Peptid-Antiserum
- ¹²⁵I –markiertes C-Peptid
- C-Peptid Nullstandard, C-Peptid-freie Serum-Matrix
- C-Peptid-Standards, in Serum-Matrix mit chargenspezifischen Konzentrationen von ca. 0,1; 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 10,0; 20,0 ng/ml
- Präzipitierendes Reagenz, enthält 2. Antikörper und verdünnten Polyethylenglykol in Kochsalzlösung.

Die Durchführung erfolgte nach Angaben des Herstellers:

1. Die Testkomponenten, außer der präzipitierenden Reagenz, vor Testbeginn auf Raumtemperatur bringen und gut durchmischen.
2. Jeweils 25µl der Standards, Kontrollen und Patientenproben in die Teströhrchen pipettieren und mit 100µl ¹²⁵I-C-Peptid Tracer und 100µl Antiserum mischen.
3. 4 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren, danach 1000µl kaltes (2-8°C) präzipitierendes Reagenz in die Teströhrchen pipettieren und mischen.
4. Die Röhrchen 15 min. zentrifugieren, danach den Überstand absaugen
5. Die Radioaktivität in allen Röhrchen 1 min. im ¹²⁵I-Kanal eines Gamma Counters messen.

2.5.6 Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Students t-Test und dem Exakten Test nach Fisher (Chi-Quadrat-Test) durchgeführt. (81)

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Geschlechts-, Alters- und BMI- Verteilung

Das untersuchte Kollektiv umfaßte 62 Personen, 13 männliche und 49 weibliche Patienten. Sie waren zwischen 19 und 59 Jahren alt, der Altersmittelwert betrug 37,65 Jahre.

Das mittlere Alter der Männer lag bei 40,31 Jahren, das der Frauen bei 36,94 Jahren.

Das Patientenkollektiv bestand ausschließlich aus Personen, die sich einer gastric banding Operation unterzogen haben. D.h., es wurden in dieser klinischen Studie nur stark adipöse Patienten mit einem BMI zwischen 37 kg/m² und 70 kg/m² (Normwert: 20-25 kg/m²) aufgenommen. Dies entspricht einer Adipositas Grad II bzw. III (Einteilung s.1.2).

Der BMI-Mittelwert betrug 47,86 kg/m². Der mittlere BMI der Männer betrug 50,23 kg/m², der BMI der Frauen 47,24 kg/m².

Tab. 5: Patientenkollektiv

	Männer	Frauen	Gesamt
n	13	49	62
Alter (Jahre)*	40,31 (23-56) ±2,70	36,94 (19-59) ±1,43	37,65 (19-59) ±1,27
BMI (kg/m ²)*	50,23 (40-70) ±2,43	47,24 (37-69) ±0,80	47,86 (37-70) ±0,82

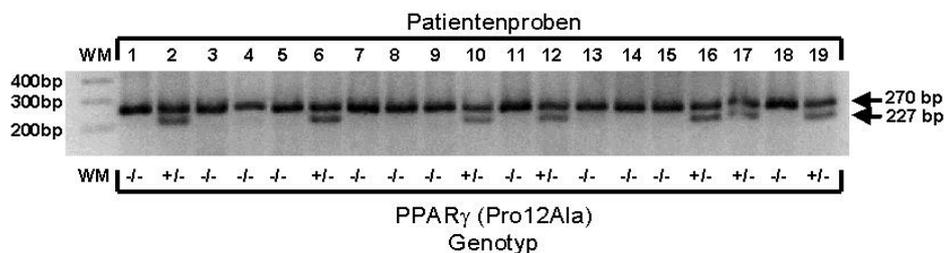
*Mittelwerte (Range) ± Standardfehler

3.1.2 Bestimmung des PPAR γ -Genotypes

Die Mutationsanalyse wurde mittels RFLP durchgeführt. Mit der RFLP - Methode wurde bei allen Patienten das Vorhandensein der PPAR γ Polymorphismen Pro12Ala und Pro115Gln untersucht. Die DNA-Fragmente kamen in der Gelelektrophorese folgendermaßen zur Darstellung:

Abb. 4: Repräsentatives Agarosegel der DNA-Fragmente des PPAR- γ Pro12Ala Polymorphismus nach Verdau.

bp= Basenpaar, WM= DNA-Molekulargewichtsmarker



Die 43 bp Bande bei den heterozygoten Proben ist im Gel nicht dastellbar.

Nachdem im PPAR γ -Gen die Pro115Gln Mutation in diesem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden konnte, beziehen sich die weiteren Untersuchungen auf den Pro12Ala Polymorphismus.

Beschreibung der drei möglichen Genotypen -/-, +/-, +/+:

- -/-: Homozygot, Wildtyp, Pro12Ala Mutation ist in beiden Allelen nicht nachzuweisen - eine Bande sichtbar
- +/-: Heterozygot, der Pro12Ala Polymorphismus ist auf einem Allel nachzuweisen - zwei Banden sichtbar
- +/+ : Homozygot, die Pro12Ala Mutation ist auf beiden Allelen vorhanden (bei unserem Patientenkollektiv nicht vorhanden)

3.1.3 Beziehung zwischen Geschlecht und PPARgamma Pro12Ala Genotyp

In dem Patientenkollektiv wurde ein Anteil von 30,65 % heterozygoter Pro12Ala Mutationsträger gefunden, homozygote Mutationsträger waren nicht in diesem Kollektiv vertreten.

Durch Auftrennung der 2 Untergruppen homozygot Wildtyp und heterozygot Pro12Ala Mutation nach Männern und Frauen wurde untersucht, wie sich die Genotypen auf die beiden Geschlechter verteilen. Das Signifikanzniveau für die Verteilung des heterozygoten Pro12Ala Polymorphismus zwischen den Geschlechtern, errechnet mit dem exakten Test nach Fischer, liegt bei 0,737.

Tab. 6: Verteilung von Geschlecht und PPARgamma Pro12Ala Genotyp

	Gesamt	männlich	weiblich	p
Gesamt	62 (100%)	13 (20,97%)	49 (79,03%)	
+/-	19 (30,65%)	3 (23,10%)	16 (32,70%)	0,737
-/-	43 (69,35%)	10 (76,92%)	33 (67,30%)	

Die Häufigkeitsverteilung des heterozygoten PPARgamma Pro12Ala Genotypes auf die Geschlechter war somit nicht signifikant unterschiedlich.

3.2 Präoperative Daten

Die erfaßten Parameter (Gewicht, BMI, Insulin, Plasma-C-Peptid, Serumglukose) wurden ebenfalls nach Genotyp und nach Geschlecht getrennt analysiert, um zu ermitteln, ob bereits präoperativ Unterschiede dieser Parameter in den Gruppen unterschiedlichen Genotypes vorhanden waren.

3.2.1 Anthropometrische Parameter

Beim präoperativ erfaßten Body-mass-index fanden wir keine signifikanten Genotyp-spezifischen Unterschiede. Das Signifikanzniveau beim Ausgangsgewicht der Männer ist aufgrund der geringen Anzahl von Testpersonen nicht aussagekräftig. Das Ausgangsgewicht der Frauen und des gesamten Kollektivs war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den verschiedenen Genotypen. Das mittlere Ausgangsgewicht betrug bei den homozygot negativen Personen 137,95 kg (Standardfehler: 3,65), bei den heterozygoten 136,58 kg (Standardfehler: 4,92). Der mittlere BMI lag bei 47,96 kg/m² (Standardfehler: 1,06) bei den Patienten ohne PPARgamma Pro12Ala Mutation, und bei den als heterozygot erfaßten Personen bei 47,66 kg/m² (Standardfehler: 1,21).

Tab. 7: Anthropometrische Basisdaten, präoperativ

	-/-	-/+	p
Gewicht (kg)* (n)			
Männer	163,80±7,45 (10)	120,67±17,90 (3)	0,024
Frauen	130,12±3,13 (33)	139,56±4,77 (16)	0,097
Gesamt	137,95±3,65 (43)	136,58±4,92 (19)	0,830
BMI (kg/m²)* (n)			
Männer	51,60±2,93 (10)	45,67±3,28 (3)	0,324
Frauen	46,85±1,01 (33)	48,03±1,33 (16)	0,496
Gesamt	47,96±1,06 (43)	47,66±1,21 (19)	0,868

*Mittelwerte ± Standardfehler

3.2.2 Parameter des Glukosestoffwechsels

Seruminsulinspiegel, Plasmaglukosespiegel und Serum-C-Peptidspiegel wurden bei insgesamt 31 Personen des Kollektivs präoperativ untersucht.

Die Werte für Insulin waren mit einem durchschnittlichen Wert von 37,23 µUI/ml (Standardfehler: 4,92) bei den 22 homozygot negativen Personen über den

Nüchternnormbereich erhöht (Normwert: 5-30 μ IU/ml), während bei den 9 heterozygoten Pro12Ala Patienten ein durchschnittliches Ergebnis im Nüchternnormbereich von 22,73 μ IU/ml (Standardfehler: 4,41) gemessen wurde. Wenngleich aufgrund der geringen Patientenzahl kein signifikanter Unterschied errechnet werden konnte, zeigt sich doch diesbezüglich ein statistischer Trend (s. Tab. 8)

Bei den 22 homozygoten untersuchten Patienten lag der mittlere C-Peptidwert von 4,57 ng/ml signifikant über dem Nüchternnormbereich (Norm: 0,8 – 4 ng/ml), im Gegensatz zu den heterozygoten Patienten mit 2,59 ng/ml. Diese Konstellation war insbesondere bei den Frauen deutlich, die mit 4,47 ng/ml (homozygot) signifikant erhöhte Nüchternserum-C-Peptid-Werte im Gegensatz zu 2,47 ng/ml (heterozygot) zeigten. Das Signifikanzniveau zwischen den homo- und den heterozygoten Frauen betrug $p=0,003$ und zwischen den homo- und heterozygoten männlichen Patienten $p=0,001$.

Die Serumglukosespiegel lagen mit 105,3 mg/dl bei den homozygot negativen Personen (Standardfehler: 6,37) niedriger als bei den heterozygoten Patienten mit 116 mg/dl (Standardfehler: 22,04). In beiden Gruppen läßt sich ein statistischer Trend nachweisen (s. Tab. 8), jedoch wird das Signifikanzniveau von $p=0,05$ nicht erreicht.

Weiterhin berechneten wir die Quotienten Insulin/Glukose und C-Peptid/Glukose, da es sich hierbei um Surrogatparameter für die Insulinresistenz handelt. Es zeigten sich folgende Unterschiede:

Der Quotient Insulin/Glukose war in der männlichen Gruppe ohne Pro12Ala Polymorphismus mit 0,34 signifikant höher als bei männlichen Patienten mit Pro12Ala (0,09). Sowohl bei den Frauen als auch in der Gesamtgruppe konnte kein signifikanter Unterschied errechnet werden, jedoch läßt sich auch hier ein statistischer Trend erkennen.

Bei dem berechneten Quotienten C-Peptid/Glukose ließen sich sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei den Männern und Frauen signifikant höhere Werte bei den homozygoten Patienten als bei den Pro12Ala Mutationsträgern nachweisen. Demnach betrug das Signifikanzniveau bei den Männern $p=0,025$, bei den Frauen $p=0,016$ und in der Gesamtgruppe $p=0,001$.

Tab. 8: Metabolische Parameter, präoperativ

	-/-	+/-	p
Insulin (μlU/ml)* (n)			
Normbereich (nüchtern): 5-30 μ lU/ml			
Männer	38,64 \pm 9,89 (4)	16,86 \pm 8,58 (3)	0,19
Frauen	36,83 \pm 5,79 (18)	25,67 \pm 5,18 (6)	0,30
Gesamt	37,23 \pm 4,92 (22)	22,73 \pm 4,41 (9)	0,94
C-Peptid (ng/ml)* (n)			
Normbereich (nüchtern): 0,8-4 ng/ml			
Männer	4,94 \pm 0,89 (4)	2,83 \pm 0,81 (3)	0,162
Frauen	4,47 \pm 0,57 (18)	2,47 \pm 0,19 (6)	0,003
Gesamt	4,57 \pm 0,48 (22)	2,59 \pm 0,27 (9)	0,001
Glukose (mg/dl)* (n)			
Normbereich (nüchtern): 70-110 mg/dl			
Männer	114,4 \pm 14,32 (10)	177 \pm 54,74 (3)	0,21
Frauen	102,8 \pm 7,21 (33)	85,5 \pm 2,95 (16)	0,19
Gesamt	105,3 \pm 6,37 (43)	116 \pm 22,04 (19)	0,65
Quotient Insulin/Glukose			
Männer	0,34 \pm 0,078	0,09 \pm 0,023	0,03
Frauen	0,36 \pm 0,059	0,29 \pm 0,055	0,524
Gesamt	0,36 \pm 0,049	0,23 \pm 0,049	0,12
Quotient C-Peptid/Glukose			
Männer	0,044 \pm 0,081	0,016 \pm 0,033	0,025
Frauen	0,045 \pm 0,057	0,028 \pm 0,03	0,016
Gesamt	0,045 \pm 0,047	0,024 \pm 0,029	0,001

*Mittelwerte \pm Standardfehler

3.3 Dynamik des Gewichtsverlaufes nach chirurgischer Intervention

Die Patienten wurden bei jeder chirurgisch ambulanten Nachbetreuung, die alle 3 Monate stattgefunden hat, gewogen, evtl. aufgetretene Probleme bzgl. der Operation bzw. des Magenbandes besprochen, Blut gewonnen und bei Bedarf das verstellbare Band geweitet bzw. verengt. Außerdem mußte bei jedem Termin ein Lebensqualitätsbogen ausgefüllt werden, dessen Daten in einer anderen Studie erfaßt werden. Diese sind nicht Gegenstand dieser Dissertation.

Die hierbei erfaßten Daten werden nachfolgend dargestellt.

Bei dem Gesamtkollektiv von 62 Patienten waren 43 homozygot negativ und 19 heterozygot bezüglich der Pro12Ala Mutation. Das präoperative Gewicht betrug 137,95 kg (Standardfehler: 3,65) bei den Patienten mit Wildtyp und 136,58 kg (Standardfehler: 4,92) bei den Mutationsträgern. Bei Patienten ohne Pro12Ala Polymorphismus lag das durchschnittliche Gewicht drei Monate nach der Operation bei 120,03 kg (Standardfehler: 4,05), bei Patienten mit Pro12Ala bei 119,84 kg (Standardfehler: 4,90). Nach sechs Monaten betrug das durchschnittliche Gewicht 110,62 (Standardfehler: 4,05) bei homozygot negativen Patienten und 115,00 kg (Standardfehler: 5,05) bei Merkmalsträgern (s. Tab. 9, Abb. 5).

Das präoperative Gewicht der homozygot negativen (-/-) Männer betrug 163,80 kg (Standardfehler: 7,45), BMI 51,6 kg/m² (Standardfehler: 2,93), nach 3 Monaten 148,3 kg (Standardfehler: 7,86), BMI 45,4 kg/m² (Standardfehler: 2,40) und nach 6 Monaten 138,5 kg (Standardfehler: 8,27), BMI 42,2 kg/m² (Standardfehler: 2,59). Es zeigt bei männlichen Patienten ohne Mutation eine kontinuierliche durchschnittliche Gewichtsreduktion von 100% (Ausgangsgewicht) auf 84% nach 6 Monaten (s. Tab. 9a, Abb. 6)

Im Gegensatz hierzu wogen die männlichen Pro12Ala Mutationsträger präoperativ in der Gruppe durchschnittlich 120,67 kg (Standardfehler: 17,90), BMI 45,67 kg/m² (Standardfehler: 3,28) nach 3 Monaten 109,0 kg (Standardfehler: 20,31), BMI 36,67 kg/m² (Standardfehler: 7,22) und nach einem halben Jahr 106,0 kg (Standardfehler: 20,43), BMI 36 kg/m² (Standardfehler: 7,23). Das Gewicht nach 6 Monaten entsprach 87% des Ausgangsgewichtes.

Die männlichen heterozygoten Mutationsträger wogen sowohl präoperativ als auch nach 3 Monaten mit $p=0,049$ signifikant weniger. Wobei es durch die geringe Anzahl von 3 heterozygoten Patienten nicht aussagekräftig ist.

Das präoperative Gewicht der homozygot negativen Frauen betrug 130,12 kg (Standardfehler: 3,13), BMI 46,85 kg/m² (Standardfehler: 1,01) nach 3 Monaten 110,60 kg (Standardfehler: 3,29), BMI 40,13 kg/m² und nach 6 Monaten 100,30 kg (Standardfehler: 2,67), BMI 36,3 kg/m² (Standardfehler: 0,87).

Das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Pro12Ala Mutationsträgerinnen betrug präoperativ 139,56 kg (Standardfehler: 4,77), BMI 48,03 kg/m² (Standardfehler: 1,33) nach 3 Monaten 121,88 kg (Standardfehler: 4,71), BMI 42,13 kg/m² (Standardfehler: 1,54) und nach 6 Monaten 116,8 kg (Standardfehler: 4,88), BMI 40,33 kg/m² (Standardfehler: 1,60).

Das postoperative Gewicht ($p=0,002$), sowie der BMI ($p=0,02$) zeigen nach 6 Monaten signifikante Unterschiede zwischen Pro12Ala Merkmalsträgerinnen und Pro12Ala negativen weiblichen Patienten.

Die postoperative Dynamik der Gewichtsreduktion zeigt einen deutlichen statistischen Trend jedoch noch keine signifikanten Unterschiede zwischen Pro12Ala Merkmalsträgern und Pro12Ala negativen Personen (s. Tab. 10a+b, Abb.8+9).

In der Gruppe der weiblichen Patienten ohne Pro12Ala Polymorphismus lag der durchschnittliche Gewichtsverlust drei Monate nach der Operation bei 19,23 kg (Standardfehler: 1,40), bei Patientinnen mit Pro12Ala bei 17,50 kg (Standardfehler: 1,26). Nach 6 Monaten betrug in dieser Gruppe der durchschnittliche Netto-Gewichtsverlust ohne Pro12Ala 27,67 kg (Standardfehler: 2,29), mit Pro12Ala 24,07 kg (Standardfehler: 2,35).

Bei den männlichen Pro12Ala Merkmalsträgern ließ sich nach 3 Monaten ein Gewichtsverlust von 11,67 kg (Standardfehler: 2,85) im Gegensatz zu den homozygot negativen Patienten mit 15,70 kg (Standardfehler: 2,25) nachweisen. Nach 6 Monaten nahmen die heterozygoten Patienten 14,67 kg (Standardfehler: 3,53), die homozygot negativen 25,50 kg (Standardfehler: 4,28) ab.

Tab. 9: Gewichtsabnahme und BMI in Abhängigkeit des PPARgamma Pro12Ala-Genotypes, Gesamtkollektiv

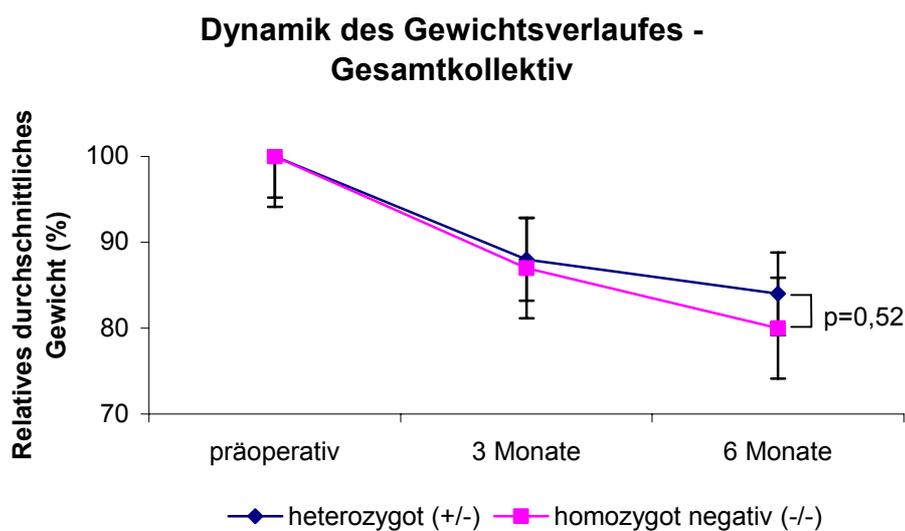
Gesamtkollektiv

	-/-	+/-	p
Gewicht (kg)* (n), %			
Präop	137,95±3,65(43), 100%	136,58±4,92(19), 100%	0,83
3 Monate	120,03±4,05(40), 87%	119,84±4,90(19), 88%	0,98
6 Monate	110,62±4,05(37), 80%	115,00±5,05(18), 84%	0,52
BMI (kg/m ²)* (n), %			
Präop	47,96±1,06(43), 100%	47,66±1,21(19), 100%	0,87
3 Monate	41,45±1,10(40), 86%	41,26±1,67(19), 87%	0,92
6 Monate	37,89±1,02(37), 79%	39,61±1,72(18), 83%	0,37

* Mittelwerte ± Standardfehler

Gesamtkollektiv getrennt nach homozygot und heterozygoten Patienten. Es läßt sich weder für den Gewichtsverlauf noch für den BMI eine Signifikanz errechnen.

Abb. 5: Dynamik des Gewichtsverlaufes - Gesamtkollektiv



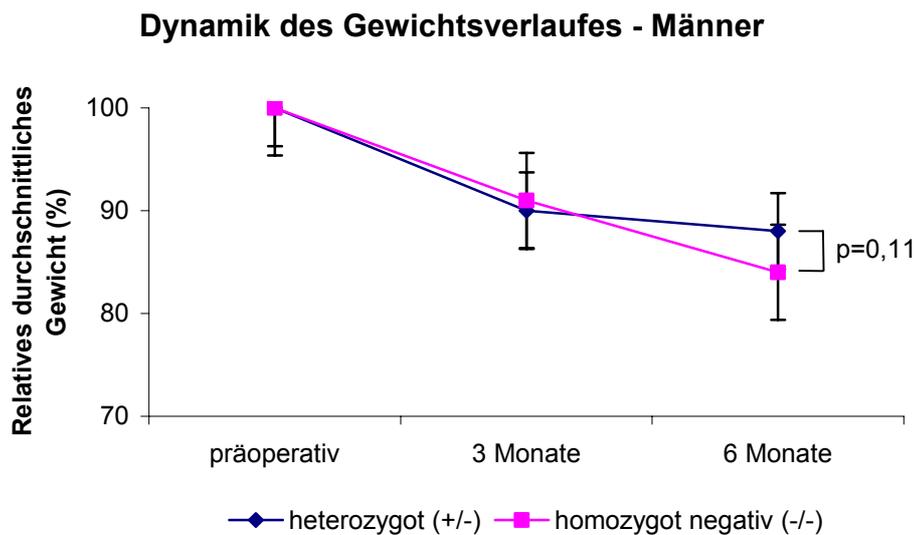
Tab. 9a: Gewichtsabnahme nach Magenbandoperation und BMI in Abhängigkeit des PPAR-gamma Pro12Ala Genotypes, Männer

Männer

	-/-	-/+	p
Gewicht (kg)* (n), %			
Präop	163,80±7,45(10), 100%	120,67±17,90(3), 100%	0,024
3 Monate	148,30±7,86(10), 91%	109,00±20,31(3), 90%	0,049
6 Monate	138,50±8,27(10), 84%	106,00±20,43(3), 88%	0,106
BMI (kg/m ²)* (n), %			
Präop	51,60±2,93(10), 100%	45,67±3,28(3), 100%	0,32
3 Monate	45,40±2,40(10), 88%	36,67±7,22(3), 80%	0,15
6 Monate	42,20±2,59(10), 82%	36,00±7,23(3), 79%	0,32

* Mittelwerte ± Standardfehler

Abb. 6: Dynamik des Gewichtsverlaufes - Männer

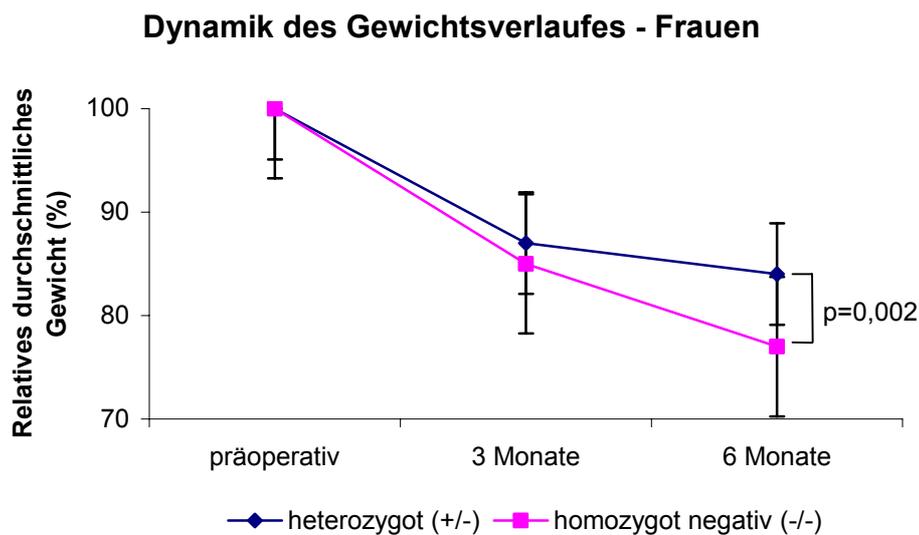


Tab. 9b: Gewichtsabnahme nach Magenbandoperation und BMI in Abhängigkeit des PPARgamma Pro12Ala Genotypes, Frauen

Frauen			
	-/-	-/+	p
Gewicht (kg)*(n), %			
Präop	130,12±3,13(33), 100%	139,56±4,77(16), 100%	0,097
3 Monate	110,60±3,29(30), 85%	121,88±4,71(16), 87%	0,053
6 Monate	100,29±2,67(27), 77%	116,80±4,88(15), 83%	0,002
BMI (kg/m ²)* (n), %			
Präop	46,85±1,01(33), 100%	48,03±1,33(16), 100%	0,49
3 Monate	40,13±1,15(30), 86%	42,13±1,54(16), 88%	0,31
6 Monate	36,30±0,87(27), 77%	40,33±1,60(15), 84%	0,02

*Mittelwert ± Standardfehler

Abb. 7: Dynamik des Gewichtsverlaufes – Frauen



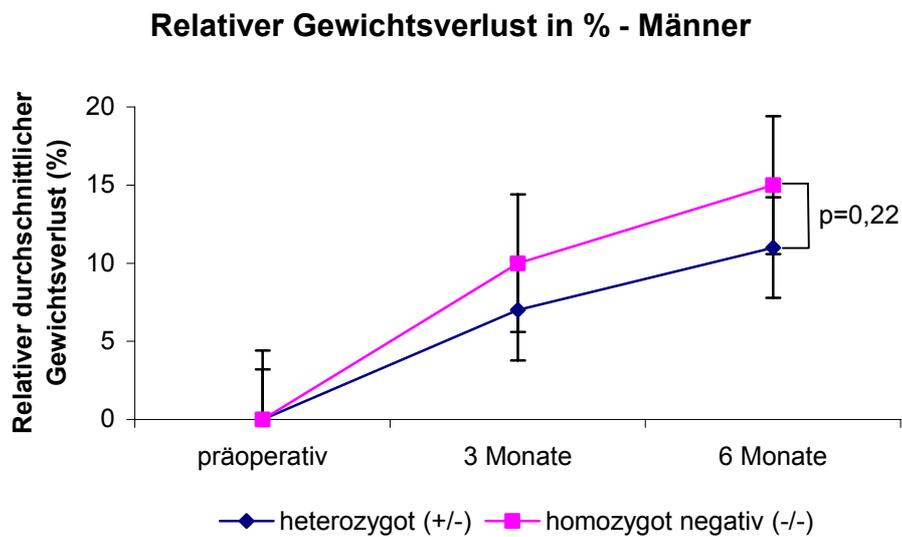
Tab. 10a: Relativer durchschnittlicher Gewichtsverlust in % nach Magenbandoperation, drei und sechs Monate, Männer

Männer

	-/-	-/+	p
Gewichtsverlust (kg)* (n), %			
3 Monate	15,70±2,25(10), 10%	11,67±2,85(3), 9%	0,384
6 Monate	25,50±4,28(10), 16%	14,67±3,53(3), 11%	0,216

*Mittelwert ± Standardfehler

Abb. 8: Relativer Gewichtsverlust in % - Männer



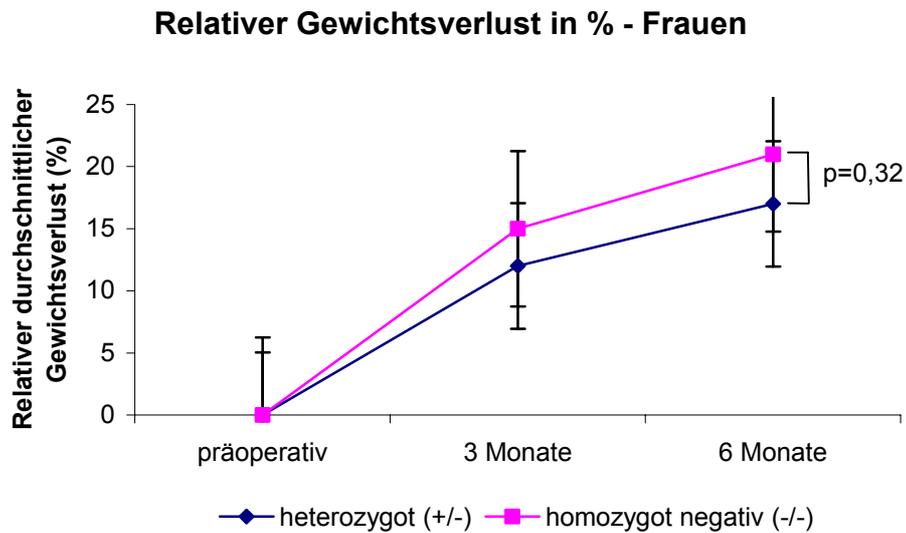
Tab. 10b: Relativer durchschnittlicher Gewichtsverlust in % nach Magenbandoperation, 3 und 6 Monate, Frauen

Frauen

	-/-	-/+	p
Gewichtsverlust (kg)* (n), %			
3 Monate	19,23±1,40(30), 15%	17,50±1,26(16), 12%	0,42
6 Monate	27,67±2,29(27), 21%	24,07±2,35(15), 17%	0,32

*Mittelwert ± Standardfehler

Abb. 9: Relativer Gewichtsverlust in % - Frauen



3.4 Zusatzbefunde

Bei dem Patientenkollektiv wurden außer dem Gewicht noch weitere, häufig bei Adipositas relevante Parameter (s.u.) erfaßt.

Von den insgesamt 62 Patienten der Studie konnten wir bei 55 Patienten (19 heterozygot (+/-), 43 homozygot (-/-)) folgende Zusatzbefunde (Arthrose, Hypertonie, WHR, Hyperinsulinämie, Diabetes mellitus) erheben (s. Tab. 11):

Unter **Arthrose** versteht man eine degenerative Gelenkerkrankung, die vorwiegend bei einem Mißverhältnis zwischen Beanspruchung und Beschaffenheit bzw. Leistungsfähigkeit der einzelnen Gelenksanteile und –gewebe entsteht. Bei Adipositas handelt es sich um eine primäre Form durch einen direkten Schaden durch Überbeanspruchung. Radiologisch zeigt sich die Arthrose durch Gelenkspaltverschmälerung, Inkongruenz der Gelenkflächen, Sklerosierungen, Zystenbildungen und Randwülste. Klinisch geben die Patienten neben Steifigkeits- und Spannungsgefühl hauptsächlich Belastungsschmerzen an.

37 Patienten gaben anamnestisch eine Arthrose an, davon waren 19 heterozygot und 18 homozygot negativ für den Pro12Ala Polymorphismus.

Eine weitere bei adipösen Patienten häufig auftretende Begleiterkrankung ist die **Hypertonie**. Sie ist nach WHO als dauernde Erhöhung des Blutdruckes von systolisch > 140 mmHg und diastolisch > 90 mmHg definiert. Bei 15 Mutationsträgern und 20 homozygot Gesunden wurde eine Hypertonie erfaßt.

Die **Hyperinsulinämie** ist definiert als eine Erhöhung des Insulinspiegels über 30 µIU/ml. Diese Untersuchung wurde bei 32 Patienten durchgeführt, eine Erhöhung wurde bei 10 der homozygoten und einer heterozygoten Person festgestellt (s.auch 3.2.) Dies deutet auf eine Insulinresistenz der Wildtyp (-/-) Patienten hin.

Die **WHR** („waist-to-hip-ratio“, Taille-Hüft-Quotient) wurde bei allen Patienten bei der Eingangsuntersuchung berechnet. Dazu wird der Taillenumfang („waist“) in der Mitte zwischen Rippenbogen und Beckenknochen und der Hüftumfang („hip“) in der Höhe des Trochanter major gemessen. Ein erhöhtes Gesundheitsrisiko besteht bei einer abdominalen Adipositas, wenn bei Frauen die WHR > 0,8 und bei Männern > 1,0 ist. Der durchschnittliche Wert betrug bei den heterozygoten Personen 0,89 und bei den homozygoten Patienten 0,93 (s. auch 1.2).

Beim **Diabetes mellitus** unterscheidet man einen Typ I, der früher genannte juvenile Diabetes oder insulinabhängiger Diabetes mellitus, und Typ II, der früher genannte Nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus (> 90%) (57).

Von einem Diabetes mellitus spricht man bei Vorliegen von Nüchtern-Blutzuckerwerten über 126 mg/dl (s. auch 1.5) (56).

Von den 56 auf Glukose untersuchten Patienten waren anamnestisch 10 an Diabetes mellitus erkrankt, davon waren 4 heterozygote Pro12Ala Mutationsträger.

Tab. 11: Zusatzbefunde und PPARgamma-(Pro12Ala)-Genotyp

	-/-	(gesamt -/-)	+/-	(gesamt +/-)
Arthrose (n)	25	(37)	12	(19)
WHR	0,93		0,89	
Hyperinsulinämie (n)	10	(23)	1	(9)
Diabetes mellitus (n)	6	(37)	4	(19)
Hypertonie (n)	20	(37)	15	(19)

Auf die Berechnung des Signifikanzniveaus, sowie des Mittelwertes und des Standardfehlers wurde aufgrund der inkomplett erhobenen Befunde verzichtet.

4 Diskussion

Die hohe Prävalenz von Übergewicht bzw. Adipositas stellt vor allem in den westlichen Industrienationen eines der wichtigsten chronischen Gesundheitsprobleme dar.

Eine Reihe von Studien der letzten Jahrzehnte zeigt deutlich, daß eine übermäßige Vermehrung der Fettmasse des Menschen zu einer erhöhten Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate an Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz führt (83).

Außerdem führt Adipositas häufig zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie, einer Hyperlipoproteinämie und eines Typ-II-Diabetes mellitus und damit zum Vollbild des metabolischen Syndroms.

Die Therapie der Adipositas steht demnach als kausale Maßnahme gegen diese genannten Folgekrankheiten im Vordergrund.

Am erfolgreichsten sind langfristige gruppenspezifische Therapieformen mit Diätberatung, Verhaltenstherapie sowie regelmäßige körperliche Aktivität.

Da sich dieses Konzept nicht bei allen Patienten mit Erfolg in die Tat umsetzen läßt, besteht nach den Empfehlungen der deutschen Adipositasgesellschaft (DAG) (s. 1.6.1) die Möglichkeit der chirurgischen Intervention.

Die Gewichtsabnahme der operierten Patienten ist eindrucksvoll. Kunath et al. (42) (1996) berichtet in den ersten 12 Monaten post operationem über einen Rückgang des Übergewichtes um 50% (Methode nach Kuzmak). Naef et al. (55) (1996) konnten für das Verfahren nach Mason eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 32 kg im ersten postoperativen Jahr verzeichnen. Auch bei unseren Patienten liegt die durchschnittliche Gewichtsabnahme nach 6 Monaten bei 27,33 kg bei gesunden Personen und bei 21,58 kg bei Mutationsträgern (Methode nach Kuzmak) (s. 3.3).

Jedoch nehmen 30-40% der Patienten postoperativ nur wenig Gewicht ab (24).

Mögliche Ursachen sind postoperativ eine weiterhin falsche Ernährung und mangelnde Compliance.

Um diese Probleme zu umgehen und um solche Therapieversager auszuschließen, ist eine strenge Indikationsstellung und eine internistische, chirurgische, sowie psychologische Voruntersuchung der Patienten notwendig.

Da trotz dieser vielfältigen Voruntersuchungen Patienten vorhanden sind, die schlechter abnehmen, stellten wir uns die Frage, ob ein molekularer Marker als Prädiktor für die Gewichtsabnahme dienen kann, und somit eine Selektion der Patienten etabliert werden könnte, die am meisten von der Operation profitieren.

Adipositas wird als multifaktorielle Störung betrachtet, bei der genetische Faktoren eine sehr wichtige Rolle spielen. Es besteht die Möglichkeit, daß ein Teil der Therapieversager Patienten mit spezifischer, genetischer Prädisposition ausmachen, die man durch gezielte Selektion vermeiden könnte.

PPARgamma-2 spielt im Fett-, Glukose- und Energiestoffwechsel eine wichtige Rolle. Varianten dieses Gens, welches eine Schlüsselrolle bei der Adipozytendifferenzierung spielt, könnten somit zu verstärkter Adipozytendifferenzierung und Fettakkumulation führen. Diese Vermutung hat uns veranlaßt, den Gewichtsverlust nach einer Magenbandoperation mit zwei bereits identifizierten und mit Adipositas in Verbindung gebrachten Polymorphismen in Korrelation zu setzen.

In einer Studie wurde eine Veränderung in Codon 115 (Pro115Gln) des PPAR-gamma-2 Gens demonstriert (65). Dieses mutierte Gen, das bei 4 von 121 fettleibigen Deutschen gefunden wurde, führt nach Ristow et al. (65) im Vergleich zum Wildtyp zu einem erhöhten BMI, zu einer 2,5-fach stärkerer Triglyceridakkumulation und zu einer bemerkenswert verstärkten Adipozytendifferenzierung.

Demnach erschien es uns sinnvoll, diese Variante mit dem postoperativen Gewichtsverlauf nach gastric banding Operationen in Korrelation zu setzen.

Jedoch ergab die PCR-Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus-Analyse, daß nicht ein einziger unserer krankhaft adipösen Patienten mit durchschnittlichem BMI von 47,89 kg/m² ein Allelträger dieser Mutation darstellt.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Valve et al. (78), die 170 Personen mit durchschnittlichem BMI von 35,7±3,8 kg/m² untersuchten, und keinen Pro115Gln Allelträger fanden.

Auch Hamann et al. (33), der diesen Polymorphismus im Zusammenhang mit kindlicher Adipositas bei einem deutschen Patientengut untersuchte, kam zu dem gleichen Ergebniss.

Da diese Studien aufgrund des homogenen Patientengutes von extrem adipösen deutschen Personen durchaus vergleichbar sind, läßt sich vermuten, daß diese Variante sehr selten in unserer Population auftritt.

Obwohl man nicht vollständig ausschließen kann, daß dieser Polymorphismus in anderen Populationen eine relevante Ursache von Adipositas darstellen könnte, machen unsere Daten es unwarscheinlich, daß diese Variante des PPARgamma Gens zur erhöhten Prävalenz von nicht-familiärer Adipositas führt.

Es scheint unwarscheinlich, daß diese Mutation als molekularer Marker bei gastric banding Operationen dienen kann.

4.1 PPARgamma Pro12Ala Mutationsträger verlieren schlechter an Gewicht nach Magenbandoperation

Yen et al. (88) beschrieb erstmals den Pro12Ala Polymorphismus, der ein Austausch der Basen Cytosin zu Guanin darstellt, und zu einer Substitution der Aminosäure Prolin zu Alanin im Codon 12 führt. Er stellte die Hypothese auf, daß diese Veränderung mit Adipositas, Insulinresistenz und Typ II Diabetes in Verbindung steht.

Die Aminosäure Alanin in diesem Codon 12 ist verantwortlich für eine gesteigerte Liganden-unabhängige Aktivierung von PPARgamma-2, somit könnte dieser Pro12Ala Polymorphismus die Struktur des Proteins und dessen Funktion verändern (84).

In zwei kaukasischen Populationen mit einem BMI von 18,6 – 76,8 kg/m² wurde die Pro12Ala Variante mit erhöhtem BMI und erhöhtem Körpergewicht assoziiert. Diese Assoziation wurde am deutlichsten bei sehr adipösen Personen (8).

Bei japanischen Männern (BMI von 17,1-41,0 kg/m²) konnte im Gegensatz hierzu keine Verbindung dieser Variante mit dem Grad der Adipositas gefunden werden (53).

Weiterhin wurde bei normalgewichtigen und leicht übergewichtigen Finnen mittleren Alters die Pro12Ala Mutation mit erniedrigtem Body-Mass-Index und verbesserter Insulinsensitivität in Verbindung gebracht (21).

Auch Mancini et al. (48) fand keine Korrelation mit Adipositas, Insulinämie oder Hypertonus.

Wegen diesen widersprüchlichen Ergebnissen war es attraktiv, unser Patientengut nach dieser Variante im PPARgamma-2 Gen zu untersuchen. Wir korrelierten den jeweiligen Genotyp zur Dynamik der postoperativen Gewichtsreduktion.

Hierbei ließ sich eine deutliche Assoziation dieses Polymorphismus mit Adipositas feststellen, und weiterhin, daß Mutationsträger schlechter an Gewicht verlieren.

Bei 62 Patienten (13 männlich, 49 weiblich) mit einem durchschnittlichen BMI von 47,86 kg/m² lag die Häufigkeit des Auftretens des Pro12Ala Polymorphismus im PPAR-gamma-2 Gen bei 30,65%. Wobei wir hier ein ausgewähltes, homogenes Patientenkollektiv mit großem Übergewicht untersucht haben, das insofern nicht mit anderen untersuchten Kollektiven vergleichbar ist.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied fand sich weder für die Höhe des Ausgangs-BMI noch für das Auftreten des Polymorphismus. Nach unseren Ergebnissen läßt sich ein deutlicher Trend erkennen, daß die Gewichtsabnahme bei Merkmalsträgern signifikant niedriger ist. Der Trend zeichnet sich bei den Männern auch ab, wobei die widersprüchlichen Zahlen präoperativ und drei Monate postoperativ auch auf die kleine Untersuchungsgruppe zurückzuführen sein könnte.

4.1.1 Erhöhte Insulinsensitivität bei Merkmalsträgern als mögliche Ursache für den schlechteren Gewichtsverlust

Adipositas stellt den entscheidenden Manifestationsfaktor für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ II dar, wobei die Insulinresistenz das Bindeglied darstellt.

Die Adipositas verstärkt die Insulinresistenz bzw. löst sie aus. Dies hat eine reaktive Hyperinsulinämie zur Folge (83).

PPAR-gamma spielt eine Schlüsselrolle in der Adipogenese, der Steuerung der Genexpression von Adipozyten und der Insulinsensitivität. Weiterhin ist PPAR-gamma ein Zielmolekül für eine neue Gruppe von Insulinsensitizern (Thiazolidindione), die die Adipozytendifferenzierung stimulieren und die Insulinsensitivität in vitro verbessern (46). Der antidiabetische Effekt dieser Insulinsensitizer ist proportional zu der Bindungsaffinität zu PPARgamma (9).

Da ein Zusammenhang zwischen erhöhten Insulinspiegel mit Fettspeicherung und somit mit Adipositas besteht, verglichen wir in den beiden untersuchten Gruppen (Pro12Ala Mutationsträger und Wildtyp) die Insulinwerte.

Bei den homozygoten Patienten stellten wir eine Hyperinsulinämie fest, welche auf eine Insulinresistenz hindeuten könnte. Im Gegensatz dazu haben die Pro12Ala Merkmalsträger Normwerte für Insulin, welches für eine verbesserte Insulinsensitivität spricht.

Koch et al. (40) kam in seinen Untersuchungen zu dem Ergebniss, daß die Pro12Ala Mutation im PPAR-gamma Gen eine wichtige Rolle für die Entwicklung von Adipositas und Diabetes Typ II spielen könnte. Denn in einer Gruppe von stark übergewichtigen Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) fand er eine Assoziation des Polymorphismus mit einer verbesserten Insulinsensitivität. So könnten aktivierende Mutationen im PPAR-gamma Gen zu Adipositas und niedriger Insulinresistenz führen. Diese von Koch et al. aufgestellte These wurde in der Studie von Miles et al. (49) bestätigt. Er kam zu dem Schluß, daß eine reduzierte PPAR-gamma Genexpression zu einer verbesserten Insulinsensitivität führen könnte, was die Folgerung zuließe, daß eine normale PPAR-gamma Aktivität eine Rolle in der Entstehung von Insulinresistenz und Typ II Diabetes spielen könnte.

Deeb et al. (21) kam ebenfalls zu dem Ergebniss, daß der Pro12Ala Polymorphismus zu einer verbesserten Insulinsensitivität führt. Eine Assoziation dieser Mutation bei schlanken Personen ($\text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$) mit einer erhöhten Insulinsensitivität und einer antilipolytischen Aktivität stellte Stumvoll et al. (72) fest.

Ferner wird eine signifikante Assoziation zwischen dem Pro12Ala Polymorphismus und Diabetes mellitus Typ II beschrieben (88), die wir in unserer Patientengruppe nicht bestätigen konnten. Unter den 62 untersuchten Patienten waren 10 Diabetiker, und davon waren 4 Personen Träger des Pro12Ala Polymorphismus.

Das gleiche Ergebniss findet man auch bei Ringel et al. (64) mit einem Patientengut von 1025 Personen und ebenfalls bei Mancini et al (48).

4.2 Ausblick

Nach unseren Ergebnissen gibt es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Gewichtsverlustes zwischen Merkmalsträgern und homozygot negativen Patienten, wobei weitere Untersuchungen über einen längeren Zeitraum postoperativ, und ein größeres Patientengut nötig sein werden, um die Entwicklung des Gewichtsverlustes bei Merkmalsträgern näher zu erforschen.

Ein weiterer interessanter Aspekt wäre die Veränderung der Begleiterkrankungen der Adipositas unter dem Gewichtsverlauf postoperativ genotypspezifisch zu verfolgen. In dieser Untersuchung muß auch berücksichtigt werden, daß wir nur einen einzigen Polymorphismus in einem Kandidatengen untersucht haben. Man kann davon ausgehen, daß noch weitere Kandidatengene Relevanz besitzen.

Zusammenfassend demonstrieren wir das Vorliegen einer gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten Allelfrequenz für den PPARgamma (Pro12Ala) Polymorphismus in einem selektionierten Patientengut mit massiver Adipositas. Darüberhinaus finden sich erste Hinweise, daß bei Vorliegen des Polymorphismus nach Gastric Banding Operation eine geringere Netto-Gewichtsreduktion zu erzielen ist und folglich diese Patienten schlechter von der Operation profitieren, wie diesbezüglich gesunde Personen.

Dies ist möglicherweise durch eine stärkere Lipogenese bei erhöhter Insulinsensitivität bedingt. Diese Vermutung wird durch die Studie von Stumvoll et al. (72) unterstützt, der eine erhöhte Insulinsensitivität und eine antilipolytische Aktivität bei Merkmalsträgern feststellte.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß der Pro12Ala Polymorphismus im PPARgamma-Gen als molekularer Marker zur Prädiktion der Dynamik der Gewichtsreduktion nach chirurgischer Intervention dienen kann.

5 Zusammenfassung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Studie, bei der wir den Einfluß der relativ häufig auftretenden Pro12Ala Mutation in PPARgamma auf das Körpergewicht und den Gewichtsverlauf nach gastric banding Operationen untersucht haben. Weiterhin untersuchten wir Parameter des Glukosestoffwechsels (Glukose, Insulin, C-Peptid).

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) sind transkriptionelle Regulatoren der Genexpression im Glukose- und Lipistoffwechsel und nehmen eine zentrale Rolle in der Regulation der Adipogenese und der Insulinsensitivität ein. Sie stellen ein Kandidatengen für Adipositas dar.

Ziel war es, festzustellen, ob dieser Polymorphismus als molekularer Marker zur Vorhersage des Gewichtsverlaufes nach gastric banding Operationen dienen kann. Das Patientengut besteht aus 62 Patienten, davon 13 männlich und 49 weiblich. Von diesen 62 Patienten sind 30,65 % heterozygote Mutationsträger, 23,10 % der Männer und 32,65 % der Frauen.

Es ließ sich eine deutliche Assoziation dieses Pro12Ala Polymorphismus mit Adipositas feststellen und weiterhin, daß Mutationsträger schlechter an Gewicht abnehmen.

Bei den weiblichen Patienten mit PPARgamma Polymorphismus ist die Gewichtsreduktion nach Magenbandoperation deutlich geringer ausgeprägt, als bei Patienten ohne Mutation.

Bei den männlichen Patienten sind die Ergebnisse dazu gegensätzlich, wobei die Differenz an der kleinen Untersuchungsgruppe (13 Männer) liegen kann.

Da ein Zusammenhang zwischen erhöhten Insulinspiegel mit Fettspeicherung und somit mit Adipositas besteht, verglichen wir in den beiden untersuchten Gruppen die Insulinwerte. Bei den homozygot negativen Personen stellten wir eine Hyperinsulinämie fest, welche auf eine Insulinresistenz hindeuten könnte. Im Gegensatz dazu haben die Pro12Ala Mutationsträger Normwerte für Insulin, welches für eine verbesserte Insulinsensitivität spricht.

Durch die signifikanten Ergebnisse der weitaus größeren weiblichen Patientengruppe machen es unsere Ergebnisse wahrscheinlich, daß dieser Polymorphismus als molekularer Marker neben internistischer, psychologischer und chirurgischer Voruntersuchung möglicherweise als Entscheidungshilfe dienen könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Ärztezeitung: Mit Magenverkleinerung rasch Gewicht verringert. Ärzte Zeitung online, 28.04.1998. www.aerztezeitung.de
2. Ärztezeitung: Lebensqualität nach „gastric banding“ deutlich erhöht. Ärzte Zeitung online, 27.03.2000. www.aerztezeitung.de
3. Akabayashi A.C., Wahlestedt C., Alexander J.T., Leibowitz S.F.: Specific inhibition of endogenous neuropeptide Y synthesis in arcuate nucleus by antisense oligonucleotides suppresses feeding behavior and insulin secretion. *Mol. Brain Res.* 21 (1994) 55
4. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M., Lindgren C.M., Vohl M.-C., Nehmesh J., Lane C.R., Schaffner S.F., Bolk S., Brewer C., Tuomi T., Gaudet T., Hudson T.J., Daly M., Groop L., Lander E.S.: The common PPARgamma Pro12 Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 26 (2000) 76
5. Astrup A.: Macronutrient balance of obesity. *Int. Mon. on EP&WC2* (1994) 2
6. Asakawa H., Tokunaga K., Kawakami F.: Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 15(2) (2001) 57
7. Auboeuf D., Rieusset J., Fajas L., Vallier P., Frering V., Riou J.P., Staels B., Auwerx J., Laville M., Vidal H.: Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* 46 (1997) 1319

8. Beamer B.A., Yen C.-J., Andersen R.E., Muller D., Elahi D., Cheskin J., Andres R., Roth J., Shuldiner A.R.: Association of the Pro12 Ala variant in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma2 Gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 47 (1998) 1806
9. Berger J., Biswas C., Hayes N., Ventre J., Wu M., Doebber T.W.: An antidiabetic thiazolidinedione potentiates insulin stimulation of glycogen synthase in rat adipose tissues. *Endocrinology* 137 (1996) 1984
10. Berrish T.S., Hetherington C.S., Alberti K.G.M.M., Walker M.: Peripheral and hepatic insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 38 (1995) 699
11. Bouchard C.: The genetics of obesity in humans. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 3 (1996) 29
12. Bouchard C., Perusse L.: Genetics of obesity. *Ann. Rev. Nutr.* 13 (1993) 337
13. Bouchard C., Perusse L.: Heredity and body fat. *Ann. Rev. Nutr.* 8 (1988) 259
14. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M., Rodriguez C., Heath C.W. Jr.: Body-mass Index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 1097
15. Carmelli D., Cardon L.R., Fabsitz R.: Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am. J. Hum. Genet.* 55 (1994) 566
16. Chan J.M., Rimm E.B., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C.: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17 (1994) 961

17. Chawla A., Schwarz E.J., Dimaculangan D.D., Lazar M.A.: PPARgamma: Adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology* 135 (1994) 798
18. Clement K., Herberg S., Passaneau B., Galan P., Varroud-Vial M., Shuldiner A.R., Beamer B.A., Charpentier G., Guy-Grand B., Froguel P., Vaisse C.: Genetic variation in the beta3-adrenergic receptor and increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *New Engl. J. Med.* 333 (1995) 352
19. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzki A., Manson J.E.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Int Med* 122 (1995) 481
20. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Manson J.E., Hennekens C.H., Arky R.A., Speizer F.E.: Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 132 (1990) 501
21. Deeb S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamäki J., Mykkänen L., Kuusisto J., Laakso M., Fujimoto W., Auwerx J.: A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature Genetics* 20 (1998) 284
22. Ek J., Urhammer S.A., Sorensen T.I.A., Andersen T., Auwerx J., Pedersen O.: Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation-activated receptor-gamma2 (PPARgamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia* 42 (1999) 892
23. Elbrecht A., Chen Y., Cullinan C.A., Hayes N., Leibowitz M.D., Moller D.E., Berger J.: Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator-activated receptors gamma1 and gamma2. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 224 (1996) 431
24. Ellrott T., Pudel V.: Adipositastherapie: aktuelle Perspektiven. 2. aktualisierte Aufl., Thieme, Stuttgart 1998

25. Ellrott T., Gries F.A., Hamann A., Hauner H., Hesecker H., Husemann B., Klose G., Liebermeister H., Löffler G., Margraf J., Otto C., Pudiel V., Reuter V., Sailer D., Schusdziarra V., Schwandt P., Steinmetz A., Wechsler J.G., Wirth A., Wolfram G.: Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft. Therapie der Adipositas. AWMF online 1998, www.awmf-online.de
26. Fajas L., Auboeuf D., Raspe E., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M.R., Staels B., Vidal H., Auwerx J.: The human PPARgamma gene: organization, promoter analysis, and expression. *J Biol Chem.* 272 (1997) 18779
27. Fajas L., Fruchart J.C., Auwerx J.: PPARgamma-3 mRNA: a distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.* 438 (1998) 55
28. Ferraninni E., Buzzicoli G., Boinadonna M., Giorico A., Oleggini M., Graziadei L.: Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med* 317 (1987) 350
29. Folsom A. R., Kaye S.A., Sellers T.A. Hong C.P., Cerhan J.R., Potter J.D., Prineas R.J.: Body fat distribution and 5 year risk of death in older women. *JAMA* 269 (1993) 483
30. Forman B.M., Tontonoz P., Chen J., Brun R.P., Spiegelman B.M., Evans R.M.: 15-deoxy 12,14-Prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARgamma. *Cell.* 83 (1995) 803
31. Goulding A., Gold E., Cannan R., Taylor R.W., Williams S., Lewis-Barned N.J.: DEXA supports the use of BMI as a measure of fatness in young girls. *Int. J. Obes.* 20 (1996) 1014
32. Häring H.: Pathophysiologie der Insulinresistenz. *Herz* 20 (1996) 5

33. Hamann A., Münzberg H., Buttron P., Büsing B., Hinney A., Mayer H., Siegfried W., Hebebrand J., Greten H.: Missense variants in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene in lean and obese subjects. *European Journal of Endocrinology* 141 (1999) 90
34. Hara K., Okada T., Tobe K., Yasuda K., Mori Y., Kadowaki H., Hagura R., Akanuma Y., Kimura S., Ito C., Kadowaki T.: The Pro12Ala Polymorphism in PPAR gamma2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 271 (2000) 212
35. Hauner H.: Abdominelle Adipositas und koronare Herzkrankheit. *Herz* 20 (1995) 47
36. Hofmann C.A., Colca J.R.: New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. *Diabetes Care* 15 (1992) 1075
37. International Fed. for the Surgery of Obesity: Statement on Morbid Obesity and his Treatment. *Obesity Surgery* 7 (1997) 40
38. Jackson, R.S., Creemers J.W.M., Ohagi S., Raffin-Sanson M.L., Sanders L., Montague C.T., Hutton J.C., O'Rahilly S.: Obesity an impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genetics* 16 (1997) 303
39. Kliewer S.A., Lenhard J.M., Willson T.M., Patel I., Morris D.C., Lehmann J.M.: A prostaglandine J2 metabolite binds PPARgamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*. 83 (1995) 813
40. Koch M., Rett R., Maerker E., Volk A., Haist K., Deninger M., Renn W., Häring H.U.: The PPARgamma2 amino acid polymorphism Pro12Ala is prevalent in offspring of Type II diabetic patients and is associated to increased insulin sensitivity in a subgroup of obese subjects. *Diabetologia* 42 (1999) 758

41. Kuczmarski R.J., Flegal K.M., Campbell S.M., Johnson C.L.: Increasing prevalence of overweight among U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 272 (1994) 205
42. Kunath U., Klein S., Susewind M.: Erfahrungen mit dem laparoskopischen Gastric-banding zur Behandlung der pathologischen Adipositas. *Akt. Ernährungsmed.* 21 (1996) 257
43. Kunath U., Susewind M., Klein S., Hofmann T.: Erfolg und Mißerfolg beim laparoskopischen „Gastric banding“ ein 3-Jahres-Erfahrungsbericht. *Der Chirurg - Abstract* 69(2) (1998) 180
44. Larsson B.: Regional obesity as a health hazard in men-prospective studies. *Act Med Scan* 723 (1988) 45
45. Lean M.E., Powrie J.K., Anderson A.S., Garthwaite P.H.: Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 7 (1990) 228
46. Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A., Wilkinson W.O., Willson T.M., Kliewer S.A.: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for PPARgamma. *J. Biol. Chem.* 272 (1995) 18779
47. Leibel R.L., Rosenbaum M., Hirsch J.: Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *New Engl J Med* 332 (1995) 621
48. Mancini F.P., Vaccaro O., Sabatino L., Tufano A., Rivellese A.A., Riccardi G., Colantuoni V.: Pro12 Ala Substitution in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma2 is not associated with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 48 (1999) 1466

49. Miles P.D.G., Barak Y., He W., Evans R.M., Olefsky J.M.: Improved insulin sensitivity in mice heterozygous for PPAR γ deficiency. *J. Clin. Invest.* 105 (2000) 287
50. Miller W.C., Koceja D.M., Hamilton E.J.: A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes* 21 (1997) 941
51. Misra A., Arora N., Mondal S., Pandey R.M., Jaiikhani B., Peshin S., Chaudhary D., Saluja T., Singh P., Chandna S., Luthra K., Vikram N.K.: Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyperlipidaemic Asian Northern Indian subjects. *Diabetes Nutr Metab* 14(1) (2001) 18
52. Montague, C. T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S.: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387 (1997) 903
53. Mori Y., Kim-Motoyama H., Katakura T., Yasuda K., Kadowaki H., Beamer B.A., Shuldiner A.R., Akanuma Y., Yazaki Y., Kadowaki T.: Effect of the PRO12ALA Variant of the human peroxisome Proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, fat distribution, and Insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun.* 251 (1998) 195
54. Mukherjee R., Jow L., Croston G.E., Paterniti J.R.Jr.: Identification, characterization, and tissue distribution of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms PPAR γ 2 versus PPAR γ 1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J. Biol. Chem.* 272 (1997) 8071

55. Naef M., Baldinger B., Baer U., Sabbioni M., DeMarco D., Bürgl U., Sterch A., Büchler M.W.: Vertical Banded Gastroplasty nach Mason zur chirurgischen Therapie morbidier Adipositas. Eine prospektive klinische Studie. Akt. Ernährungsmedizin 21 (1996) 258
56. National Diabetes Information Claringhouse: Diabetes diagnosis. NIH Publication 00-4642 (2000). www.niddk.nih.gov/health/diabetes/pubs/diagnosis/diagnosis.htm
57. National Diabetes Information Claringhouse: Your guide to diabetes: type 1 and type 2. www.niddk.nih.gov/health/diabetes/pubs/typel1-2/what.htm
58. O'Rourke L., Yeaman S.J., Shepherd P.R.: Insulin and leptin acutely regulate cholesterol ester metabolism in macrophages by novel signalin pathways. Diabetes 50(5) (2001) 955
59. Park K.S., Ciaraldi T.P., Abrams-Carter L., Mudaliar S., Nikoulina S.E., Henry R.R.: PPARgamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. Diabetes 46 (1997) 1230
60. Polonsky K.S., Sturis J., Bell G.I.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. N Engl J Med 334 (1996) 777
61. Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S., Piper M., Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Mathes W.F., Przypek R., Kanarek R., Maratos-Flier E.: A role for melanin-concentrating hormon in the central regulation of feeding behavior. Nature 380 (1996) 243

62. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 334 (1996) 374
63. Ricote M., Huang J., Fajas L., Li A., Welch J., Najib J., Witztum J.L., Auwerx J., Palinski W., Glass C.K.: Expression of the PPARgamma in human atherosclerosis an regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998) 7614
64. Ringel J., Engeli S., Distler A., Sharma A.M.: Pro12Ala Missense Mutation of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma and Diabetes Mellitus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 254 (1999) 450
65. Ristow M., Müller-Wieland D., Pfeiffer A., Krone W., Kahn R.: Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *New England J. of Medicine* 339 (14) (1998) 953
66. Rosen E.D., Sarraf P., Troy A.E., Bradwin G., Moore K., Milstone D.S., Spielman B.M., Mortensen R.M.: PPARgamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Molecular Cell* 4 (1999) 611
67. Schmidt R.F., Thews G.: *Physiologie des Menschen*. 25. Auflage, Springer-Lehrbuch, Berlin Heidelberg 1993
68. Schneider R.: Relevanz und Kosten der Adipositas in Deutschland. *Ernähr. Umschau* 43 (1996) 369
69. Spiegelmann B.M.: PPARgamma: Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. *Diabetes* 47 (1998) 507

70. Stat. Bundesamt : Body-Mass-Index - Prävalenzen nach Geschlecht und Alter 1998.
Quelle: RKI, Gesundheitssurvey 1998
71. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes.
Nature 409 (6818) (2001) 307
72. Stumvoll M., Wahl H.G., Loblein K., Becker R., Machicao F., Jacob S., Haring H.:
Pro12Ala polymorphism in the PPARgamma2 gene is associated with increased
antilipolytic insulin sensitivity. Diabetes 50(4) (2001) 876
73. Takaya K., Ogawa Y., Isse N., Okazaki T., Satoh N., Masuzaki H., Mori K., Tamura N., Hosoda K., Nakao K.: Molecular cloning of rat leptin receptor isoform
complementary DNAs—identification of a missense mutation in Zucker fatty
(fa/fa) rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 225 (1996) 75
74. Tontonoz P., Graves R.A., Budavari A.I., Erdjument-Bromage H., Lui M., Hu E.,
Tempst P., Spiegelman B.M.: Adipocyte-specific transcription factor ARF6 is a
heterodimeric complex of two nuclear hormone receptors, PPARgamma and RXR-
alpha. Nuc. Acids Res. 22 (1994) 5628
75. Tontonoz P., Hu E., Spiegelmann B.M.: Stimulation of adipogenesis in fibroblasts
by PPARgamma2 , a lipid-activated transcription factor. Cell 79 (1994) 1147
76. Tontonoz P., Hu E., Devine J., Beale E.G., Spiegelman B.M.: PPARgamma2
regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. Mol.
And Cell. Biol. 15 (1995) 351
77. Turton M. D., O’Shea D., Gunn I., Beak S.A., Edwards C.M., Meeran K., Choi S.J.,
Taylor G.M., Heath M.M., Lambert P.D., Wilding J.P., Smith D.M., Ghatei M.A.,

- Herbert J., Bloom S.R.: A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379 (1996) 69
78. Valve R., Sivenius K., Miettinen R., Pihlajamäki J., Rissanen A., Deeb S.S., Auwerx J., Uusitupa M., Laakso M.: Two Polymorphisms in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Gene are Associated with Severe Overweight among Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(10) (1999) 3708
79. Vidal-Puig A.J., Considine R.V., Jimenez-Linan M., Werman A., Pories W.J., Caro J.F., Flier J.S.: Peroxisome-proliferator-activated receptor gene Expression in human tissues: effects of obesity, weight loss, and regulation by Insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest.* 99 (1997) 2416
80. Walston J., Silver K., Bogardus C., Knowler W.C., Celi F.S., Austin S., Manning B., Strosberg A.D., Stern M.P., Raben N.: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta3-adrenergic receptor gene. *New Engl. J. Med.* 333 (1995) 343
81. Walter V.E.: *Biomathematik für Mediziner.* B.G. Teubner Verlag, Stuttgart. 3. Überarbeitete Auflage (1988)
82. Wechsler J.G., Schusdziarra V., Hauner H., Gries F.A.: Deutsche Adipositas Gesellschaft. Richtlinien zur Therapie der Adipositas. *Deutsch. Ärzteblatt* 36 (1996) B1751
83. Wechsler J.G.(Hrsg.): *Adipositas: Ursachen und Therapie.* 1.Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien u.a. (1998)
84. Werman A., Hollenberg A., Solanes G., Bjoerbaeg C., Vidal-Puig A.J., Flier J.S.: Ligand-independent activation domain in the N-terminus. Of peroxisome

- proliferator-activated receptor gamma: differential activity of PPARgamma-1 and PPARgamma-2 isoforms and influence of insulin .J Biol Chem. 272 (1997) 20230
85. WHO physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. World Health Organization, Geneva, Technical Report Series 854 (1995) 368
86. WHO report obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of World Health Organization, Geneva (1998)
87. Widen E., Lehto M., Kanninen T., Walston J., Shuldiner A.R., Groop L.C.: Association of a polymorphism in the beta3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. New Engl. J. Med. 333 (1995) 348
88. Yen C.-J., Beamer B.A., Negri C., Silver K., Brown K.A., Yarnall D.P., Burns D.K., Roth J., Shuldiner A.R.: Molecular scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (hPPARgamma) Gene in Diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPARgamma-2 Missense Mutation. Biochemical and Biophysical Research Communications 241 (1997) 270
89. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedmann J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human Homologue. Nature 372 (1994) 425
90. Zhu Y., Qi C., Korenberg J.R., Chen X.-N., Noya D., Rao M.S., Reddy J.K.: Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene: Alternative promoter use and different splicing yield two mPPARgamma isoforms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92 (1995) 7921

7 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-mass-index
BSA	Bovine serum albumin
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DHP	Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie
DNTP	Desoxy Nucleotid Triphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HDL	High density lipoproteine
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCD	Low calorie diet
LDL	Low density lipoproteine
MCH	Melanin concentrating hormone
MC4R	Melanocortin-4-receptor
NPY	Neuropeptid Y
PCR	Polymerasekettenreaktion
PC-1	Prohormon-Convertase-1
POMC	Proopiomelanocortin
PPAR-gamma	Peroxisome-proliferator-aktivatet-receptor-gamma
RIA	Radio-immuno-assay
RLFP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
Rpm	Rounds per minute
TAE	Tris-Acetat-EDTA
U	Units
UCP 1-3	Uncoupling proteine
UV	Ultraviolett
VLCD	Very low calorie diet
WHO	World health organisation
WHR	Waist-hip-ratio

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K.-H. Fuchs für die Bereitstellung und Überlassung des Themas der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Priv. Doz. Dr. Jochen Seufert für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für die Betreuung bei der Datenerfassung, sowie für die geduldige Betreuung der Ausarbeitung der Promotion.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Hormonlabors der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg für die Betreuung bei der Ausführung der Experimente und für die Bereitstellung von Meßdaten.

Großer Dank gebührt meinen Eltern für ihre fortwährende, liebevolle Aufmunterung, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Ute Schlör
Geburtsdatum	13.11.1974
Geburtsort	Wertheim
Familienstand	unverheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

Hochschulbildung

SS 1995-WS 1999/2000	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
März 1997	Ärztliche Vorprüfung (Note: befriedigend)
März 1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: befriedigend)
März 2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
Oktober 2001	Ärztliche Prüfung (Note: gut)

Praktika

seit 1995	Ehrenamtliche Tätigkeit beim Rettungsdienst des DRK
Medizinische Famulaturen:	08/97 Gefäß-, Allgemein- und Unfallchirurgie (Städt. Krankenhaus Wertheim)
	08/98 Notfallmedizin, Orthopädie (Makati Medical Hospital Manila/Philippines)
	04/99 Orthopädie (König Ludwig Haus, Würzburg)
	08/99 Praxisfamulatur (Allgemeinmedizin, Ochsenfurt)

Lebenslauf

Praktisches Jahr

2000 bis 2001 Universität Regensburg (Wahlfach: Gynäkologie und Geburtshilfe)

Ärztin im Praktikum

Seit November 2001 in der Frauenklinik Josefinum, Augsburg

Schulbildung

1980-1984 Grundschule Reicholzheim
1984-1991 Realschule Wertheim
1991-1994 Wirtschaftsgymnasium Wertheim
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Studienbegleitende Tätigkeiten

Produktberaterin bei Messeveranstaltungsservice auf verschiedenen Messen
Promotion für alfi Isolierkannen

Weitere Kenntnisse

Englisch, Französisch (Grundkenntnisse)
Word, Excel

Publikationsverzeichnis

1. Seufert, J., U. Schlör, J. Heimbucher, H. Tigges, K.H. Fuchs, and F. Jakob. 1999.
PPAR-gamma Polymorphismus (Pro12Ala) bei ausgeprägter Adipositas – Ein molekularer Marker zur Vorhersage des Gewichtsverlustes bei Gastric Banding Operation.
Deutsche Adipositasgesellschaft, Düsseldorf (Abstr.)
2. Seufert, J., U. Schlör, J. Heimbucher, H. Tigges, K.H. Fuchs, and F. Jakob. 2000.
PPAR-gamma Polymorphismus (Pro12Ala) – ein molekularer Marker zur Vorhersage des Gewichtsverlustes bei Gastric Banding Operation.
Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 108:S107(Abstr.)
3. Seufert, J., U. Schlör, J. Heimbucher, H. Tigges, K.H. Fuchs, and F. Jakob. 2000.
PPAR-gamma Polymorphismus (Pro12Ala) – Ein molekularer Marker zur Vorhersage des Gewichtsverlustes bei Gastric Banding Operation.
Med.Klin. 95:101(Abstr.)
4. Seufert, J., D. Feldmann, U. Schlör, H. Tigges, K.H. Fuchs, and F. Jakob. 2001.
Haplotype analysis in candidate genes for obesity – PPAR-gamma polymorphism (Pro12Ala) and mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) as molecular predictors of weight dynamics in obese patients after gastric banding operation.
Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 109:S45(Abstr.)