

Max Rubner-Institut  
Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel  
Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung

---

**Determinanten des Energieumsatzes beim Menschen unter besonderer  
Berücksichtigung des Metaboloms**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
DOKTORS DER PHILOSOPHIE (Dr. phil.)

von der KIT-Fakultät für Geistes- und Sozialwissenschaften des  
Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

angenommene

DISSERTATION

von

Manuel Armbruster

KIT-Dekan: Prof. Dr. Ulrich W. Ebner-Priemer

1. Gutachter: Professor Dr. med Achim Bub

2. Gutachter: Professor Dr. Alexander Woll

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2018

---

---

## Danksagung

Ich danke Professor Dr. med. Achim Bub recht herzlich für die Möglichkeit, meine Promotion am MRI im Bereich des Energiestoffwechsels des Menschen absolvieren zu können, die kompetente fachliche Betreuung und Unterstützung der Arbeit.

Professor Dr. Woll möchte ich für die freundliche und unkomplizierte Übernahme der Korreferententätigkeit herzlich danken.

Ebenfalls von Herzen danken möchte ich meinen Kolleginnen des Studienzentrums, Martina Broßart, Claudia Dörr, Tanja Gadau, Susanne Gräber, Eva Hoch, Anita Kriebel, Ute Stadler-Prayle und Ulrike Rossi, für die großartige Unterstützung bei der Planung sowie Durchführung der Studien, der Auswertung der verschiedenen Parameter sowie die moralische Unterstützung während meiner Zeit am MRI.

Danken möchte ich außerdem Dr. Manuela Rist für die Durchführung der NMR-Messungen und der tatkräftigen Unterstützung bei der Auswertung der Daten, Dr. Lara Frommherz für die Durchführung der LC-MS-Messungen, die Auswertung der Messungen sowie die Unterstützung bei der Bearbeitung der Daten.

Vielen Dank natürlich auch an alle Probanden für die Teilnahme an einer der Studien.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. Alexander Roth, Dr. Paola Ferrario sowie Dr. Benedikt Merz für die Unterstützung bei statischen Fragen und Auswertungen während meiner Arbeit.

Bei Ann-Katrin Engelbert, Dr. Daniela Graf sowie Dr. Benedikt Merz möchte ich mich für die moralische Unterstützung während meiner Zeit am MRI bedanken.

Bei Raphael Markert sowie Lotta Oberacker möchte ich mich für ihre Mitarbeit an verschiedenen Projekten innerhalb meiner Dissertation bedanken.

Fürs Korrekturlesen der Arbeit möchte ich mich von Herzen bei Stefan Altmann bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meinen Eltern für die gesamte Unterstützung während meines Studiums inklusive der Dissertation.

---

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	1
2.1 Komponenten des Gesamtenergieumsatzes .....	1
2.2 Determinanten des Ruheenergieumsatzes .....	3
2.2.1 Klassische Determinanten des Ruheenergieumsatzes.....	3
2.2.2 FFM wichtigster Einflussfaktor des Ruheenergieumsatzes.....	4
2.2.3 Weitere Einflussfaktoren des Ruheenergieumsatz .....	8
2.2.4 Metabolomics-Ansatz.....	9
2.3 Metabolische Gesundheit vs. Krankheit.....	11
2.3.1 Definition metabolische Gesundheit.....	11
2.3.2 Charakterisierung der Phänotypen .....	12
2.4 Variabilität des Ruheenergieumsatzes.....	13
2.4.1 Einflussfaktoren auf die Variabilität des Ruheenergieumsatzes.....	13
2.4.2 Intraindividuelle Variabilität des Ruheenergieumsatzes.....	14
2.4.3 Gerätevariabilität .....	16
2.5 Variabilität der fettfreien Masse .....	16
2.6 Variabilität des Gesamtenergieumsatzes.....	17
2.6.1 Nahrungsinduzierte Thermogenese .....	17
2.6.2 Aktivitätsbezogener Energieumsatz.....	20
2.7 Fragestellungen .....	23
3 Material und Methode .....	24
3.1 Messmethoden.....	24
3.1.1 Anthropometrie.....	24
3.1.1.1 Körpergröße und Körpergewicht.....	24
3.1.1.2 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	24
3.1.1.3 Luftverdrängungsplethysmographie .....	25
3.1.1.4 Dual-Röntgen-Absorptiometrie.....	25
3.1.2 Blutdruck .....	26
3.1.3 Indirekte Kalorimetrie .....	26
3.1.3.1 Haubensystem.....	26
3.1.3.2 Maskensystem.....	28
3.1.4 Spiroergometrie inklusive Laktatdiagnostik.....	29
3.1.5 Ergometer-Ausdauerstest.....	30

---

3.1.6	Urin- und Plasmaproben .....	30
3.1.7	Klinische Chemie.....	31
3.1.8	Metabolomics.....	32
3.1.8.1	NMR.....	32
3.1.8.2	LC-MS.....	33
3.1.8.3	(GCx)GC-MS .....	33
3.2	Studien.....	35
3.2.1	KarMeN.....	35
3.2.1.1	Studiendesign .....	35
3.2.1.2	Studienpopulation .....	36
3.2.2	ReMo-Studie.....	37
3.2.2.1	Studiendesign .....	37
3.2.2.2	Studienpopulation.....	38
3.2.2.3	Gesamtprobandenpool .....	38
3.2.3	Variabilitäts-Studie .....	39
3.2.3.1	Studiendesign .....	39
3.2.3.2	Studienpopulation.....	42
3.3	Statistik.....	42
3.3.1	Prüfung auf Zusammenhänge .....	43
3.3.1.1	Regressionen .....	43
3.3.1.2	Korrelationen.....	43
3.3.2	Prüfung auf Unterschiede .....	45
3.3.2.1	ANOVA.....	45
3.3.2.2	Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Test .....	45
3.3.2.3	T-Test.....	45
3.3.2.4	Steel-Verfahren .....	46
3.3.3	Maschinelles Lernen.....	46
3.3.4	PLS-Diskriminanzanalyse .....	47
3.3.5	Korrektur für multiples Testen .....	48
4	Ergebnisse.....	49
4.1	Fragestellung 1: Determinanten des REE .....	49
4.2	Fragestellung 2: Methodenvergleich zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und Schätzung des REE.....	55
4.3	Fragestellung 3: Variabilität des REE .....	61
4.4	Fragestellung 4: Einfluss Messtechnik und Auswerteverfahren auf den REE .....	63

---

4.5 Fragestellung 5: Postprandiale Thermogenese.....	65
4.6 Fragestellung 6: Energieumsatz nach körperlicher Aktivität.....	70
4.7 Fragestellung 7: Zusammenhang von REE, MM oder Geschlecht und dem Metabolom .....	76
4.8 Fragestellung 8: Körperfettgehalt und Metabolom .....	83
5 Diskussion .....	93
5.1 Fragestellung 1: Determinanten des REE .....	93
5.2 Fragestellung 2: Methodenvergleich zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und Schätzung des REE.....	97
5.3 Fragestellung 3: Variabilität des REE .....	99
5.4 Fragestellung 4: Einfluss Messtechnik und Auswerteverfahren auf den REE .....	101
5.5 Fragestellung 5: Postprandiale Thermogenese.....	102
5.6 Fragestellung 6: Energieumsatz nach körperlicher Aktivität.....	107
5.7 Fragestellung 7: Zusammenhang von REE, MM oder Geschlecht und dem Metabolom .....	111
5.8 Fragestellung 8: Körperfettgehalt und Metabolom .....	115
5.9 Stärken und Limitationen der Studien .....	122
5.9.1 Stärken.....	122
5.9.1.1 Studiendesign .....	122
5.9.1.2 DXA .....	122
5.9.1.3 Metabolomics.....	122
5.9.2 Limitationen .....	123
5.9.2.1 EEpp und EEpe.....	123
5.9.2.2 Probanden ReMo.....	123
5.9.2.3 Rangliste Metaboliten .....	124
5.9.2.4 Metabolische Gesundheit .....	124
5.10 Fazit und Ausblick.....	124
Zusammenfassung.....	126
Literaturverzeichnis.....	129
Anhang .....	149

---

## Publikationsverzeichnis

### *Wissenschaftliche Beiträge*

**Armbruster M**, Rist M, Frommherz L, Weinert C, Mack C, Roth A, Bunzel D, Krüger R, Kulling S, Watzl B & Bub A (2018, in revision). Metabolite profiles of resting energy expenditure and lean body mass are determined by sex. EJON.

**Armbruster M**, Anastasopoulou P, Altmann S, Ringhof S, Neumann R, Haertel S & Woll, A (2018). Energy Expenditure During Incline Walking – Benefits of Integrating a Barometer into Activity Monitors. AJSS 6(2): 47-54.

### *Mündliche Präsentationen*

**Armbruster M**, Kriebel A, Rist M, Weinert C, Roth A, Kulling S, Mack C, Frommherz L, Watzl B, Bub A. Can metabolomics be a new approach to identify metabolites in healthy subjects associated with resting energy expenditure and lean body mass?  
2nd International Conference on Movement and Nutrition in Health and Disease (2016)

### *Posterbeiträge*

**Armbruster M**, Kriebel A, Rist M, Weinert C, Roth A, Kulling S, Watzl B, Bub A.  
Ruheenergieumsatz bei gesunden Probanden: die Bedeutung von Metabolitenprofilen in Urin und Plasma.  
53. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., (2016), S. 67

**Armbruster M**, Bub A, Rist M, Frommherz L, Weinert C, Bunzel D, Mack C, Egert B, Merz B, Roth A, Kulling S, Watzl B.  
Resting energy expenditure is not associated with distinct plasma and urine metabolite profiles in healthy humans.  
Max Rubner Conference 2016: Food Metabolomics, (2016), S. 49

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienüberblick zu den verschiedenen klassischen Determinanten des REE und deren Schätzungsgenauigkeit ( $R^2$ ) .....	4
Tabelle 2: 15 Schätzformeln für den REE basierend auf der FFM bei erwachsenen Menschen.....	6
Tabelle 3: Studienüberblick zur FFM und FM als Determinanten des REE und deren Schätzungsgenauigkeit ( $R^2$ ) .....	7
Tabelle 4: Übersicht verschiedener Definitionen inklusiver der Parameter metabolischer Gesundheit .....	12
Tabelle 5: Studienüberblick zur intraindividuellen Variabilität .....	15
Tabelle 6: Studienüberblick zur Veränderung einzelner Metabolite postprandial .....	19
Tabelle 7: Studienüberblick zur Veränderung einzelner Metabolite nach körperlicher Aktivität .....	22
Tabelle 8: Angewandte Klassifikation zur Einteilung in Normal-, Übergewicht und Adipositas (modifiziert nach (WHO 2000) und (Pasco et al. 2014)) .....	39
Tabelle 9: Basisdaten der Teilnehmenden der KarMeN-Studie .....	49
Tabelle 10: Darstellung der verschiedenen Einflussfaktoren auf den REE (einzeln betrachtet).....	52
Tabelle 11: Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung auf den REE unabhängig von Alter und Geschlecht .....	52
Tabelle 12: Klinische Einflussfaktoren auf den REE unabhängig von Alter und Geschlecht .....	53
Tabelle 13: Basisdaten der Teilnehmenden der ReMo-Studie.....	55
Tabelle 14: Basisdaten der Teilnehmenden der Variabilitäts-Studie .....	61
Tabelle 15: Übersicht zur intraindividuellen Variabilität des REE abhängig vom Berechnungsvorgehen .....	62
Tabelle 16: Vergleich der einzelnen 5-Minuten-Intervalle der 5 REE-Messungen von Studientag 1-5	62
Tabelle 17: Basisdaten der Teilnehmenden der Variabilitäts-Studie .....	63
Tabelle 18: Gerätevergleich von Hauben- und Maskensystem (anhand der Berechnung Weir manuell) .....	64
Tabelle 19: Vergleich der unterschiedlichen Auswerteverfahren beim Maskensystem .....	64
Tabelle 20: Vergleich der einzelnen Messergebnisse zwischen den beiden Geräten und unterschiedlichen Auswerteverfahren.....	65
Tabelle 21: Veränderung der Urin- und Plasma-Analyten aus der NMR zwischen 2 Ruhemessungen sowie zwischen vor und nach Nahrungsaufnahme.....	68
Tabelle 22: Darstellung der Veränderungen der identifizierten Metabolite nach Nahrungsaufnahme	69
Tabelle 23: Übersicht zu den einzelnen Korrelationsergebnissen zwischen den Veränderungen in den klinischen Parametern und der Veränderung des EEpp.....	69



---

Tabelle 24: Basisdaten der Teilnehmenden der Teilstudie inklusive der sportlichen Aktivität .....	71
Tabelle 25: Veränderung der Urin- und Plasma-Analyten aus der NMR zwischen 2 Ruhemessungen sowie zwischen vor und nach Sport .....	74
Tabelle 26: Darstellung der Veränderungen der identifizierten Metabolite nach Sport .....	74
Tabelle 27: Übersicht zu den einzelnen Korrelationsergebnissen zwischen den Veränderungen in den klinischen Parametern und der Veränderung des EEpe.....	75
Tabelle 28: Basisdaten der Teilnehmenden der KarMeN-Studie .....	76
Tabelle 29: Vorhersage des kontinuierlich betrachteten REE der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin.....	77
Tabelle 30: Vorhersage des mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten REE der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin .....	78
Tabelle 31: Vorhersage der kontinuierlich betrachteten MM der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin.....	78
Tabelle 32: Vorhersage der mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten MM der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin .....	79
Tabelle 33: Vorhersage des kontinuierlich betrachteten REE bzw. der MM der KarMeN-Kohorte anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin .....	80
Tabelle 34: Vorhersage des mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten REE bzw. der MM der KarMeN-Kohorte anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin.....	80
Tabelle 35: Darstellung der Top 20 Metaboliten der KarMeN-Kohorte in der Vorhersage des REE, der MM bzw. des Geschlechts in Urin und Plasma .....	81
Tabelle 36: Vorhersage des kontinuierlich betrachteten REE adj. MM der KarMeN-Kohorte anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin .....	82
Tabelle 37: Basisdaten der Teilnehmenden des Gesamtprobandenpools.....	83
Tabelle 38: Darstellung der signifikanten Unterschiede verschiedener Parameter zwischen Normalgewichtigen und Adipösen .....	84
Tabelle 39: Angewandte Kriterien zur Definition metabolischer Gesundheit .....	86
Tabelle 40: Getrennte Betrachtung der relevanten Parameter für die Charakterisierung metabolisch kranker bzw. gesunder Personen getrennt nach Normalgewicht und Adipositas.....	88
Tabelle 41: Darstellung der signifikanten Unterschiede verschiedener Parameter zwischen MHNW und MONW bzw. MHO und MOO.....	89
Tabelle 42: Veränderung der signifikanten Metabolite postprandial vs. Ruhewert und Vergleich mit bisherigen Studien.....	105
Tabelle 43: Veränderung der signifikanten Metabolite postexercise vs. Ruhewert.....	109

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Komponenten des Gesamtenergieumsatzes (TEE) des Menschen .....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung unterschiedlicher Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung von Männern und Frauen auf verschiedenen differenzierten Ebenen.....	5
Abbildung 3: Software Ausgabe MetaSoft - Automatisch ermittelter Steady State Bereich in der VO <sub>2</sub> - und VCO <sub>2</sub> -Kurve.....	29
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studiendesigns der KarMeN-Studie mit den einzelnen Untersuchungen .....	36
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Variabilitäts-Studie .....	40
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufs am 2. Studientag der Variabilitäts-Studie .....	40
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Studienablaufs am 4. Studientag der Variabilitäts-Studie .....	41
Abbildung 8: Vergleich der Berechnung des REE anhand min 10-30 mit manueller Korrektur der Daten .....	49
Abbildung 9: Darstellung des REE in Abhängigkeit von der FFM getrennt nach Geschlecht .....	51
Abbildung 10: Veränderung des REE der KarMeN-Probanden mit Zunahme des Alters getrennt dargestellt für Männer und Frauen.....	54
Abbildung 11: Veränderung der FFM der KarMeN-Probanden mit Zunahme des Alters getrennt dargestellt für Männer und Frauen.....	54
Abbildung 12 Veränderung der Stoffwechselrate REE/FFM der KarMeN-Probanden mit Zunahme des Alters getrennt dargestellt für Männer und Frauen .....	55
Abbildung 13: Ergebnisübersicht zur FM und FFM aller 132 Probanden gemessen mit DXA, BOD POD und BIA .....	56
Abbildung 14: Geschlechterspezifische Ergebnisübersicht zur FM gemessen mittels DXA, BOD POD und BIA .....	57
Abbildung 15: BMI-Klassenspezifische Ergebnisübersicht zur FM gemessen mittels DXA, BOD POD und BIA .....	58
Abbildung 16: FM-abhängige Darstellung der Differenzen bei der Messung der FM zwischen BOD POD und DXA.....	58
Abbildung 17: Ergebnisübersicht des REE der ReMo-Probanden (n=132) mittels der verschiedenen Messmethoden bzw. Schätzformeln .....	59
Abbildung 18: Ergebnisübersicht REE aller ReMo-Probanden mit einem BMI<30 mittels der verschiedenen Messmethoden bzw. Schätzformeln .....	60

---

Abbildung 19: Ergebnisübersicht des REE aller ReMo-Probanden mit einem BMI>30 mittels der verschiedenen Messmethoden bzw. Schätzformeln .....	61
Abbildung 20: Ergebnisübersicht des REE mit den verschiedenen Methoden und Auswerteverfahren .....	64
Abbildung 21: Kurvenverlauf des EEpp (%) aller 22 Studienteilnehmer dargestellt als Mittelwerte jede 5 Minuten. ....	66
Abbildung 22: Kurvenverlauf des EEpe (%) getrennt für Männer und Frauen .....	66
Abbildung 23: Veränderung klinischer Parameter vor (prä) vs. nach Nahrungsaufnahme (post).....	68
Abbildung 24: Korrelationszusammenhänge zwischen den Veränderungen in den klinischen Parametern und der Veränderung des EEpp .....	70
Abbildung 25: Kurvenverlauf des EEpe (%) aller 21 Studienteilnehmer dargestellt als Mittelwerte jede 5 Minuten .....	72
Abbildung 26: Kurvenverlauf des EEpe (%) getrennt für Männer und Frauen .....	72
Abbildung 27: Veränderung klinischer Parameter vor dem Ausdauerstest (prä) zu danach (post).....	73
Abbildung 28: Darstellung der Studienteilnehmer mit der Anzahl erfüllter Parameter metabolischer Krankheit .....	86
Abbildung 29: Prävalenz von Krankheit einzelner Definitionskriterien .....	87
Abbildung 30: Univariate Ergebnisübersicht der signifikanten Anzahl an Metaboliten, die sich zwischen den einzelnen Phänotypen unterscheiden.....	91
Abbildung 31: Trennung der einzelnen Phänotypen MHNW, MONW, MHO und MOO mittels der 180 Metabolite aus LC-MS und NMR anhand einer PLS-DA .....	92

---

## Abkürzungsverzeichnis

AEE	Activity energy expenditure
BCAA	Brached-chain amino acid
BD	Body density
BE	Blutentnahme
BF	Body fat
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMC	Bone mineral content
BMD	Bone mineral density
BMI	Body Mass Index
BOD POD	Luftverdrängungsplethysmographie
BP	Blood pressure
CB	Clinical biochemistry
CT	Computertomographie
DIT	Diet induced thermogenesis
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EE	Energy expenditure
eGFR	Estimated GFR
EEpe	Energy expenditure post-exercise
EEpp	Energy expenditure postpranidal
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FAME	Fatty acid methyl ester
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
ft3	Freies T3
ft4	Freies T4
GC	Gas chromatography
GC×GC	Comprehensive two-dimensional gas chromatography
GFR	Glomerulären Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
glmnet	Generalized linear model net
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HF	Herzfrequenz
IAS	Individuelle anaerobe Schwelle
ICC	Intraclass correlation
IfSS	Institut für Sport und Sportwissenschaft
IK	Indirekte Kalorimetrie
IL_6	Interleukin 6
KarMeN	Karlsruhe Metabolomics and Nutrition
KG	Körpergewicht
KST	Kolmogorov-Smirnov-Test
LBM	Lean body mass
LC	Liquid chromatography
LOD	Limit of detection

---

LOQ	Limit of quantification
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHNL	Metabolically healthy normal weight
MHO	Metabolically healthy obese
MM	Magermasse
MONW	Metabolically obese normal weight
MOO	Metabolically obese obese
MS	Mass spectrometry
MW	Mittelwert
NEFA	Non esterified free fatty acids
NMR	Nuclear magnetic resonance
nw	Normal weight
O	Organmasse
ob	Obese
ORM	Organrestmasse
ow	Overweight
PABA	Para aminobenzoic acid
PLS	Partial least squares
PLS-DA	PLS-Diskrimanzanalyse
QC	Quality control
REE	Resting energy expenditure
ReMo	Ruheenergieumsatz und Metabolom
RMSE	Root mean squared error
RQ	Respiratorischer Quotient
SD	Standard deviation
SIM	Scan ionic monitoring
SM	Sphingomyelin
SMM	Skelettmuskelmasse
SMR	Sleep metabolic rate
SOP	Standard operating procedure
StoRM	Stoffwechselrestmasse
SVM	Support vector machine
TEE	Total energy expenditure
TG	Triglyceride
TMAO	Trimethylamine-N-oxide
TU	Taillenumfang
UN <sub>2</sub>	Harnstickstoff
VATM	Visceral adipose tissue mass
VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization

## 1 Einleitung

Diese Arbeit entstand im Rahmen eines Promotionsstipendiums des Max Rubner-Instituts (MRI), Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel. Der deutsche Mediziner, Physiologe und Hygieniker Max Rubner (1854–1932) arbeitete u. a. intensiv zum Thema Energiebilanzen, 1894 beispielsweise etablierte er die Gültigkeit des Prinzips der Energieerhaltung lebender Organismen. Deshalb sollen themenbezogen im Rahmen dieser durch ein Stipendium geförderten Forschungsarbeit aktuelle Fragen auf dem Gebiet des Energiestoffwechsels des Menschen bearbeitet werden.

Ob für lebensnotwendige Funktionen wie die Atmung oder für Bewegung und Sport – der Körper braucht Energie. Lebensmittelknappheit prägte lange Phasen der Evolution und Menschen hatten über Jahrtausende hinweg Probleme ihren Energiebedarf zu decken. Vor diesem Hintergrund ist es sinnvoll, dass uns fettreiche und süße Lebensmittel gut schmecken, denn sie liefern viel Energie. Bereits 1890 sagte Max Rubner: „Die Quelle der Energie, ob Eiweiß, Fett oder Kohlenhydrate, ist gleichgültig, nur auf die Befriedigung des Energiebedarfs kommt es an.“ Doch heute stellen diese geschmacklichen Vorlieben in unseren westlichen Industrienationen ein Problem dar. Energiereiche Lebensmittel schmecken uns nicht nur gut, sie sind fast immer und überall verfügbar, so dass leicht viel mehr Energie aufgenommen wird als vom Körper benötigt. Hinzu kommt, dass durch überwiegend sitzende Tätigkeiten und weniger körperliche Arbeit der Energiebedarf niedriger ist als früher. Unter diesen Bedingungen ist die Energiebilanz häufig positiv und das Körpergewicht steigt.

In der heutigen westlichen Gesellschaft mit deutlichem Anstieg von Übergewicht und Fettleibigkeit in der Bevölkerung sowie zunehmender Inaktivität im Alltag stellt sich vermehrt die Frage nach dem Energieumsatz des Menschen. Viele Studien wurden zu diesem Thema bereits durchgeführt und es existieren bereits seit mehr als 100 Jahren prädiktive Formeln zur näherungsweise Vorhersage sowohl des Gesamtenergie- als auch des Ruheenergieumsatzes des Menschen, der bei inaktivem Lebensstil den größten Anteil am Gesamtenergieumsatz ausmacht. Jedoch haben bereits verschiedene Arbeiten gezeigt, dass es in Einzelfällen zu erheblichen Abweichungen zu den realen Werten kommen kann. Dies zeigt, dass die aktuellen Erkenntnisse zum Energiehaushalt des Menschen sowie die bestehenden Schätzformeln nicht ausreichen, um die gesamte Variabilität des (Ruhe-)Energieumsatzes aufklären zu können. Zur genaueren Aufklärung der individuellen Variabilität des Ruheenergieumsatzes, wie auch der des Energieumsatzes nach körperlicher Aktivität bzw. nach Nahrungsaufnahme, sollen im Rahmen der Arbeit die Faktoren, die die Variabilität beeinflussen, möglichst bis ins Detail bestimmt und analysiert werden. Mit Hilfe der detaillierten Untersuchung des Stoffwechsels des Menschen soll überprüft werden, inwieweit diese Variabilität durch den Stoffwechsel erklärt werden kann.

Neben den bewährten Untersuchungsmethoden wird der Stoffwechsel des Menschen dazu mit Hilfe neuester Messgeräte und -verfahren (Metabolomics) untersucht, um die Determinanten des Gesamtenergie- als auch des Ruheenergieumsatzes beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Metaboloms genauer klassifizieren zu können.

## 2 Theoretischer Hintergrund

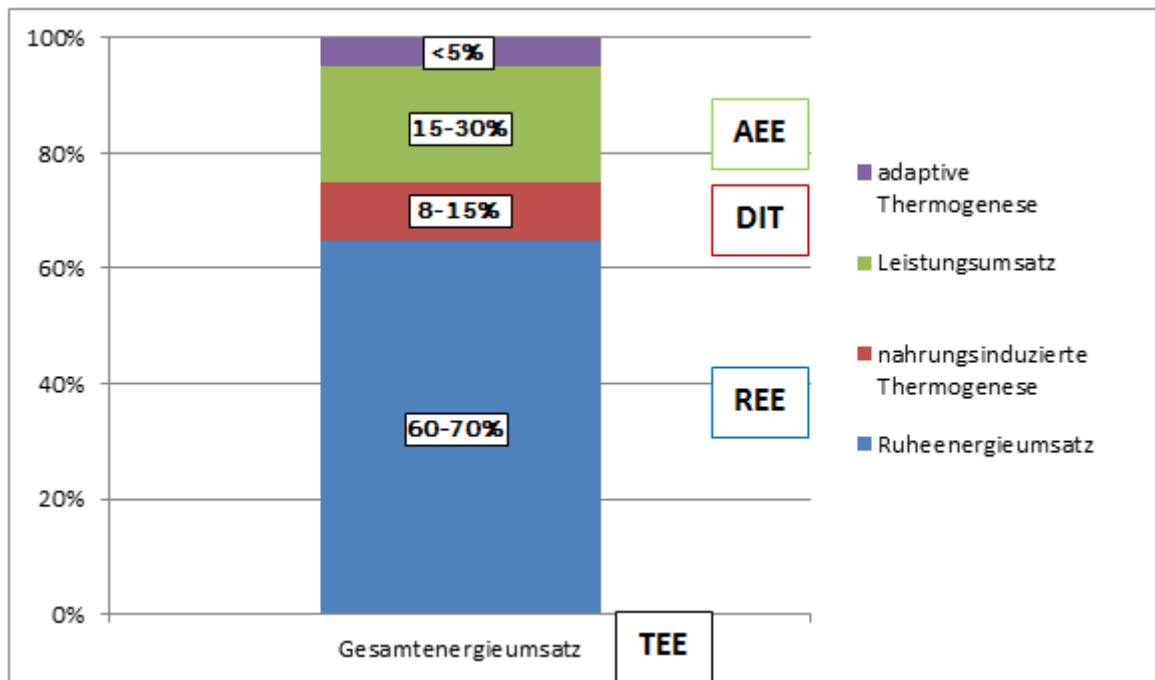
Vereinfacht ausgedrückt folgt ein Körper im Zustand der Gewichtskonstanz dem 1. Grundgesetz der Thermodynamik: Die Energie, die dem Körper zugeführt wird, wird in gleicher Höhe abgegeben. Die Differenz zwischen Energiezufuhr und Energiebedarf eines Menschen wird als Energiebilanz bezeichnet. Wird mehr Energie zugeführt als umgesetzt, so ist die Energiebilanz positiv. Wird dagegen weniger Energie aufgenommen als umgesetzt, ist sie negativ. Eine Gewichtsreduktion ist also sehr einfach möglich, indem entweder weniger Energie zugeführt oder mehr abgegeben wird oder beide Prinzipien kombiniert werden. In der heutigen westlichen Gesellschaft kommt es aufgrund positiver Energiebilanzen in Folge zu hoher Kalorienaufnahme bei zunehmender Inaktivität im Alltag vermehrt zu Übergewicht und Fettleibigkeit.

Die Prävalenz der Adipositas nimmt in Deutschland und weltweit dramatisch zu. Die Daten der Nationalen Verzehrsstudie II (2008) zeigen, dass insgesamt 58,2 % der Deutschen übergewichtig (37,4%) oder adipös (20,8%) und nur noch 41,8 % normalgewichtig sind. Der prozentuale Anteil der Gesamtbevölkerung mit Adipositas (body mass index – BMI  $\geq 30$ ), teilt sich auf in 15,1% mit Adipositas Grad I, 4,1 % mit Adipositas Grad II und 1,5% mit Adipositas Grad III. Das bedeutet über 1 Mio. Bundesbürger haben einen BMI  $> 40 \text{ kg/m}^2$ . Aufgeteilt nach Geschlechtern kann festgestellt werden, dass die Adipositasprävalenz bei Männern und Frauen ähnlich ist. Eine starke Zunahme fand sich in den letzten Jahren vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, während die Zahlen bei älteren Erwachsenen eher stabil sind. Die Prävalenz von Adipositas ist dabei wesentlich geringer bei Personen mit hohem sozioökonomischem Status (MRI 2008). Das Problem der hohen Adipositasprävalenz hat inzwischen die Aufmerksamkeit von Politik und Versicherungsträgern gefunden (Weck et al. 2012). Fragen bezüglich der Energiebilanz sowie des Energieumsatzes (EE) gewinnen daher vermehrt an Bedeutung und rücken ins Blickfeld der Menschen.

### 2.1 Komponenten des Gesamtenergieumsatzes

Die während 24 Stunden insgesamt umgesetzte Energie setzt sich aus vier Komponenten zusammen (vgl. Abbildung 1). Den bei inaktivem Lebensstil größten Anteil am Gesamtenergieumsatz (total energy expenditure – TEE) macht mit ca. 60–70 % der Grundumsatz oder Ruheenergieumsatz (resting energy expenditure – REE) aus. Dieser ist daher für Fragen des täglichen Energiebedarfs von essentieller Bedeutung (Black et al. 1996, Scrimshaw et al. 1996).





**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Komponenten des Gesamtenergieumsatzes (TEE) des Menschen

Der REE ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase notwendig, d. h. heißt er fasst die gesamte Energie zusammen, die der Körper braucht, um die lebensnotwendigen Funktionen zu erhalten. Bereits Tata erklärte den REE wie folgt: „basal metabolic rate is the sum total of the minimal activity of all tissue cells of the body under steady-state conditions, and it is often expressed as the rate of heat production or oxygen consumption per some unit of body size“ (Tata 1964). Der REE wird als die Energiemenge definiert, die ein Mensch zwölf Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme innerhalb 24 Stunden benötigt, wenn er bei einer konstanten Umgebungstemperatur von 20 Grad Celsius leicht bekleidet körperlich in Ruhe ist (Müller 2007).

Neben dem REE gibt es noch zwei weitere Komponenten des Energieumsatzes, die wir nicht bewusst beeinflussen können: die nahrungsinduzierte sowie die adaptive Thermogenese. Die für die Metabolisierung der zugeführten Energieträger notwendige Energie oder nahrungsinduzierte Thermogenese (diet induced thermogenesis – DIT) entspricht der Steigerung des EE nach der Nahrungsaufnahme. Die DIT umfasst dabei sämtliche Energie, die bei der Aufnahme, Verdauung, Resorption und Transport von Nährstoffen umgesetzt wird – vom Kauen über die Darmtätigkeit bis hin zur Erhöhung der Körpertemperatur (Biesalski et al. 2004, Müller 2007). Daneben wird unter dem Begriff der adaptiven Thermogenese neben dem Bedarf, der für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur benötigt wird, auch die Aufwendungen für einen erhöhten Umsatz in besonderen Lebenssituationen, wie Stress oder Krankheit zusammengefasst. Der Energiebedarf für diese Körperfunktionen ist normalerweise weitestgehend konstant und beträgt unter normalen Lebensbedingungen maximal 5 % des täglichen EE. Im Gegensatz dazu ist der Leistungsumsatz

(activity energy expenditure - AEE), d. h. heißt der Anteil an Energie, der bei körperlicher Aktivität umgesetzt wird, sehr variabel und kann von uns durch Bewegung bewusst erhöht werden (Kreymann et al. 2007, Weck et al. 2012).

Außerdem unterscheiden einige Autoren auch noch zwischen REE und dem Schlafenergieumsatz (sleep metabolic rate – SMR). Der SMR berücksichtigt dabei nur die Energie, die während des Schlafs umgesetzt wird. Diese ist im Vergleich zum REE minimal geringer, da der Grad der Aktivierung des zentralen Nervensystems niedriger ist. Beim REE mit berücksichtigt wird die mit der gesteigerten Aufmerksamkeit oder Wachheit verbundene zusätzliche Energie – die allgemeine Aktivierung des zentralen Nervensystems ist höher. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird nicht weiter auf den SMR eingegangen, sondern ausschließlich der REE als deutlich häufiger verwendeter Begriff betrachtet.

## **2.2 Determinanten des Ruheenergieumsatzes**

Aufgrund des hohen apparativen Aufwands ist eine Messung des REE im Alltag meist nicht möglich, so dass häufig Schätzformeln zur Berechnung des REE eingesetzt werden. Wie genau diese Formeln jedoch den REE tatsächlich schätzen können, ist ein oft diskutiertes Thema und wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit genauer erläutert (WHO 1985, Mifflin et al. 1990, Wang et al. 2001, Wilms et al. 2008, Müller et al. 2011).

### **2.2.1 Klassische Determinanten des Ruheenergieumsatzes**

In den letzten etwa 100 Jahren wurden zahlreiche Formeln zur Schätzung des REE auf der Grundlage der Variablen Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht bzw. Körperoberfläche entwickelt. Während die Körperoberfläche als wesentliche Bezugsgröße anfangs im Mittelpunkt stand, berücksichtigten die Wissenschaftler im weiteren Verlauf hauptsächlich das Körpergewicht (Müller 2007). Tabelle 1 zeigt einen Studienüberblick zur Schätzungsgenauigkeit ( $R^2$ ) der klassischen Determinanten (Gewicht, Größe, Geschlecht und Alter) des REE. Es zeigt sich, dass das Gewicht sowie die Größe je nach Studie eine Varianzaufklärung zwischen 35 % und 77 % aufweisen. Die Arbeitsgruppe um Westphal und Müller spricht davon, dass getrennte Formeln für BMI-Gruppen die Abweichungen zum tatsächlichen REE reduzieren (Müller et al. 2004, Bosy-Westphal et al. 2013). Das Alter sowie das Geschlecht zeigen nur sehr geringe  $R^2$ -Werte bis 0,07, die Kombination dieser vier Determinanten erreicht  $R^2$ -Werte zwischen 0,71 und 0,76.

**Tabelle 1:** Studienüberblick zu den verschiedenen klassischen Determinanten des REE und deren Schätzungsgenauigkeit (R<sup>2</sup>)

Referenz	N (m/w)	Alter; BMI	Messmethodik REE	Statistik	R <sup>2</sup>
Determinante: Gewicht					
(WHO 1985)	k. A.	Männer, 18-30y	k. A.	Korrelation	0,42
	k. A.	Frauen, 18-30y	k. A.	Korrelation	0,52
(Mifflin et al. 1990)	498 (251/247)	19-78y; nw+ob	IK (Sensormedics)	Regression	0,56
(Astrup et al. 1992)	50 (0/50)	15-49y; nw+ob	IK	Regression	0,77
(Sparto et al. 1997)	40 (20/20)	26±7y; nw	IK (Sensormedics)	Korrelation	0,67
(Illner et al. 2000)	26 (13/13)	25,5±2y; nw	IK (Deltatrac)	Korrelation	0,77
(Müller et al. 2004)	2528 (1027/1501)	5-91y; nw+ob	IK (verschiedene)	Regression	0,58
(Henry 2005)	4485 (2821/1664)	k. A.	k. A.	Korrelation	0,55
(Müller et al. 2011)	262 (106/156)	18-78y; 17-48	k. A.	Korrelation	0,61
Determinante: Größe					
(Sparto et al. 1997)	40 (20/20)	26±7y; nw	IK (Sensormedics)	Korrelation	0,64
(Illner et al. 2000)	26 (13/13)	25,5±2y; nw	IK (Deltatrac)	Korrelation	0,67
(Müller et al. 2011)	262 (106/156)	18-78y; 17-48	k. A.	Korrelation	0,35
Determinante: Alter					
(Luke et al. 2004)	996 (475/521)	45±18y; nw (Mehrheit)	IK (Deltatrac)	Korrelation	0,07
(Johnstone et al. 2005)	150 (43/107)	21-64y; nw	IK (Deltatrac)	k. A.	0,02
(Bosy-Westphal et al. 2008)	723 (335/388)	4-84y; nw	IK (Vmax)	Regression	0,05
(Heymsfield et al. 2012)	103 (37/66)	k. A.	k. A.	Regression	0,03
Determinante: Geschlecht					
(Bosy-Westphal et al. 2008)	723 (335/388)	4-84y; nw	IK (Vmax)	Regression	0,03
(Heymsfield et al. 2012)	103 (37/66)	k. A.	k. A.	Regression	0,01
Determinanten: Gewicht, Größe, Geschlecht und Alter					
(Mifflin et al. 1990)	498 (251/247)	19-78y; nw+ob	IK (Sensormedics)	Regression	0,71
(Müller et al. 2004)	2528 (1027/1501)	5-91y; nw+ob	IK (verschiedene)	Regression	0,73
(Müller et al. 2011)	262 (106/156)	18-78y; 17-48	k. A.	Regression	0,76

IK: Indirekte Kalorimetrie; k. A.: keine Angabe

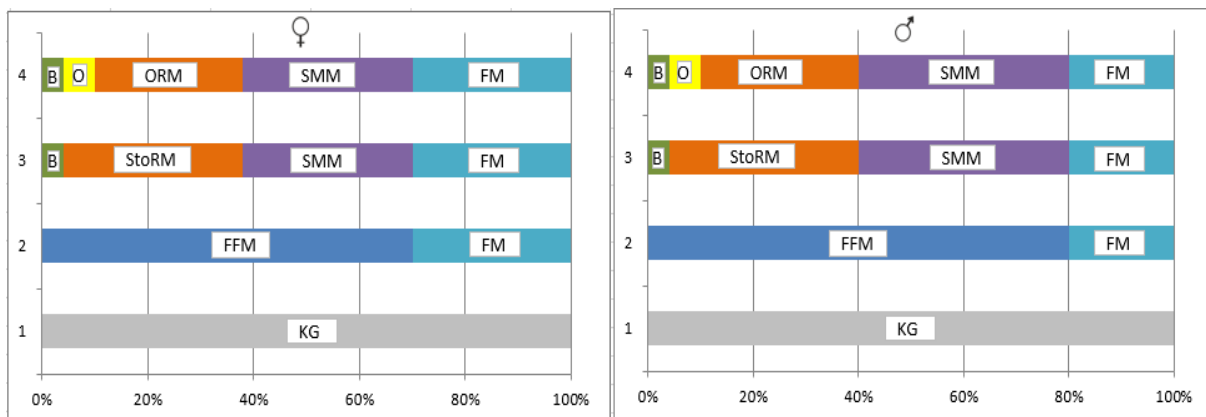
Eine der wohl bekanntesten klassischen Formeln zur Schätzung des REE ist jene nach Harris und Benedict (diese beinhaltet Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht), die 1918 formuliert wurde und auch heute noch weit verbreitet ist (Harris & Benedict 1918). Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) kann mittels der Harris-Benedict-Formel 50-70 % der Variabilität des REE erklärt werden, der tatsächliche REE in der modernen Welt wird jedoch um 5 % bis mehr als 15 % überschätzt (WHO 1985). Weitere verbreitete klassische Formeln sind jene von Schofield sowie Mifflin (Mifflin et al. 1990). Aufgrund der starken Zunahme der Fettmasse (FM) in der heutigen Population, ausgehend von fehlender körperlicher Aktivität und fettreicher Ernährung (Wang et al. 2001), zeigen die klassischen Formeln relativ schlechte Genauigkeiten in der Schätzung des REE.

### 2.2.2 FFM als wichtigster Einflussfaktor des Ruheenergieumsatzes

Der REE als Produkt eines höchst komplexen biochemischen Netzwerkes wird von viel mehr Faktoren als jene in den klassischen Formeln berücksichtigten Determinanten beeinflusst. Zu den wichtigsten exogenen Faktoren gehören verschiedene Krankheiten, klimatische Bedingungen, das aktuelle

Stresslevel oder eine mögliche Medikation (Bader et al. 2005, Heymsfield et al. 2017). Viele Studien haben gezeigt, dass die fettfreie Masse (FFM) der wesentliche endogene Faktor ist, der den REE determiniert (Ravussin&Bogardus 1989, Cunningham 1991, Astrup et al. 1992, Elia 1992).

Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der unterschiedlichen Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung von Frauen und Männern. Im Ein-Kompartiment-Modell (Ebene 1) ist nur das Körpergewicht (KG) als Parameter dargestellt, im Zwei-Kompartiment-Modell (Ebene 2) kann in FM und FFM unterteilt werden. Die FFM besteht weitergehend (Vier-Kompartiment-Modell; Ebene 3) aus der Skelettmuskelmasse (SMM) mit hoher metabolischer Aktivität, der Knochenmasse (niedrige metabolische Aktivität) sowie der Stoffwechselrestmasse (StoRM). Diese kann nochmals in die Organmasse (O) sowie die Organrestmasse (ORM), die u. a. Blut, Haut, Darm oder Bindegewebe beinhaltet, unterteilt werden (Fünf-Kompartiment-Modell; Ebene 4). Die verschiedenen Organe haben eine deutlich höhere Stoffwechselrate im Vergleich zur SMM, diese eine deutlich höhere im Vergleich zur FM (Elia 1992, Müller et al. 2002, Heymsfield et al. 2012).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung unterschiedlicher Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung von Männern und Frauen auf verschiedenen differenzierten Ebenen. KG – Körpergewicht; FFM – Fettfreie Masse; FM – Fettmasse; SMM – Skelettmuskelmasse; StoRM – Stoffwechselrestmasse; B – Knochen; ORM – Organrestmasse; O – Organmasse

**Tabelle 2:** 15 Schätzformeln für den REE basierend auf der FFM bei erwachsenen Menschen

Referenz	Schätzformel REE
(Owen et al. 1986)	REE = 19,7 x FFM + 334
(Mifflin et al. 1990)	REE = 19,7 x FFM + 413
(Luke&Schoeller 1992)	REE = 20,0 x FFM + 585
(Jensen et al. 1988)	REE = 20,0 x FFM + 662
(Ravussin et al. 1982)	REE = 20,8 x FFM + 471
(Ravussin et al. 1986)	REE = 20,9 x FFM + 479
(Elia 1992)	REE = 21,1 x FFM + 450
(McNeill et al. 1987)	REE = 21,5 x FFM + 329
(Heymsfield et al. 1990)	REE = 21,6 x FFM + 302
(Cunningham 1980)	REE = 21,6 x FFM + 502
(Ravussin&Bogardus 1989)	REE = 21,8 x FFM + 392
(Owen et al. 1987)	REE = 22,3 x FFM + 290
(Heshka et al. 1990)	REE = 22,9 x FFM + 357
(Owen 1988)	REE = 23,6 x FFM + 186
(Kashiwazaki et al. 1988)	REE = 24,5 x FFM + 304
<b>MW ± SD</b>	<b>REE = (21,5 ± 1,4) x FFM + (407 ± 128)</b>

REE – kcal/Tag

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht zu bestehenden Schätzformeln, die den REE bei erwachsenen Personen ausschließlich auf der Basis der FFM berechnen. Die Gleichungen variieren zum Teil stark, weil viele verschiedene Methoden zur Schätzung der FFM herangezogen werden (Wang et al. 2001). Der aktuelle Forschungsstand zeigt die FFM als Haupteinflussfaktor auf den REE. Studien, die sich mit der FFM als alleinige Determinante für den REE beschäftigt haben, erhielten hohe Aufklärungsergebnisse ( $R^2$  von 0,58 bis 0,85) (Ravussin&Bogardus 1989, Cunningham 1991, Astrup et al. 1992, Elia 1992, Luke&Schoeller 1992, Nelson et al. 1992, Sparti et al. 1997, Gallagher et al. 1998, Illner et al. 2000, Bosy-Westphal et al. 2008, Heymsfield et al. 2012), wobei die höchsten Werte Ergebnisse von Studien mit kleinen Stichproben sind (vgl. Tabelle 3). Die meisten Studien haben herausgefunden, dass die FM einen zusätzlichen Erklärungsbeitrag liefert (Astrup et al. 1992, Nelson et al. 1992, Müller et al. 2004, Johnstone et al. 2005), Bogardus hat keinen solchen Effekt finden können (Bogardus et al. 1986). Eine minimale Verbesserung der Resultate kann zudem durch die Kombination mit dem Alter und Geschlecht erzielt werden ( $R^2$  von 0,71 bis 0,87) (Sparti et al. 1997, Gallagher et al. 1998, Müller et al. 2004, Johnstone et al. 2005, Pannacciulli et al. 2006, Müller et al. 2011, Heymsfield et al. 2012). Auch bei der Kombination aus FFM, FM, Alter und Geschlecht zeigt sich, dass die höchsten Werte Ergebnisse von Studien mit kleinen Stichproben sind (vgl. Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Studienüberblick zur FFM und FM als Determinanten des REE und deren Schätzungsgenauigkeit (R<sup>2</sup>)

Referenz	N (m/w)	Alter; BMI	Messmethodik REE	R <sup>2</sup>	Körperzusammen- setzung
Determinante: FFM					
(Cunningham 1980)	223 (120/103)	29±11y; nw	geschätzt	0,70	berechnet
(Jensen et al. 1988)	42 (k. A./k. A.)	nw (24), ob (18)	IK	0,61	Ganzkörperkalium
(Ravussin&Bogardus 1989)	249 (129/120)	18-41y; 50-188kg	IK	0,82	Hydrodensitometrie
(Mifflin et al. 1990)	498 (251/247)	19-78y; nw+ob	IK (Sensormedics)	0,64	berechnet
(Nelson et al. 1992)	213 (86/127)	k. A.; nw (81)+ob (132)	IK	0,73	Review
(Luke&Schoeller 1992)	≈200 (mehr w)	11-66y; nw+ob	IK	0,80	Deuterium
(Astrup et al. 1992)	50(0/50)	15-49y; nw+ob	IK	0,75	berechnet
(Elia 1992)	k. A.	k. A.	k. A.	0,80	k. A.
(Sparto et al. 1997)	40 (20/20)	26±7y; nw	IK (Sensormedics)	0,81	DXA
(Gallagher et al. 1998)	13 (8/5)	18-50y; 18-27 (nw)	IK	0,85	DXA
(Illner et al. 2000)	26 (13/13)	25,5±2y; nw	IK (Deltatrac)	0,85	BIA
(Müller et al. 2004)	2528 (1027/1501)	5-91y; nw+ob	IK (verschiedene)	0,62	BIA
(Johnstone et al. 2005)	150 (43/107)	21-64y; nw	IK (Deltatrac)	0,63	DXA
(Bosy-Westphal et al. 2008)	723 (335/388)	4-84y; nw	IK (Vmax)	0,58	BOD POD
(Heymsfield et al. 2012)	103 (37/66)	k. A.	k. A.	0,78	DXA
Determinante: FM					
(Nelson et al. 1992)	213 (86/127)	k. A.; nw (81)+ob (132)	IK	0,09	Review
(Astrup et al. 1992)	50(0/50)	15-49y; nw+ob	IK	0,07	berechnet
(Johnstone et al. 2005)	150 (43/107)	21-64y; nw	IK (Deltatrac)	0,07	DXA
(Bosy-Westphal et al. 2008)	723 (335/388)	4-84y; nw	IK (Vmax)	0,04	BOD POD
(Heymsfield et al. 2012)	103 (37/66)	k. A.	k. A.	0,03	DXA
Determinanten: FFM und FM					
(Nelson et al. 1992)	213 (86/127)	k. A.; nw (81)+ob (132)	IK	0,74	Review
(Astrup et al. 1992)	50(0/50)	15-49y; nw+ob	IK	0,82	berechnet
(Sparto et al. 1997)	40 (20/20)	26±7y; nw	IK (Sensormedics)	0,83	DXA
(Heymsfield et al. 2012)	103 (37/66)	k. A.	k. A.	0,84	DXA
(Bosy-Westphal et al. 2013)	301 (-/-)	18-78y; 17-59	IK (Vmax)	0,80	BOD POD
Determinanten: FFM, FM, Alter und Geschlecht					
(Bogardus et al. 1986)	130 (74/56)	k. A.	IK	0,83	berechnet
(Soares et al. 2000)	76 (k. A./k. A.)	18-35y bzw. >50; nw	IK (Deltatrac)	0,87	Deuterium
(Müller et al. 2004)	2528 (1027/1501)	5-91y; nw+ob	IK (verschiedene)	0,71	BIA
(Johnstone et al. 2005)	150 (43/107)	21-64y; nw	IK (Deltatrac)	0,71	DXA
(Pannacciulli et al. 2006)	60 (45/15)	18-45y; 20-46	Respiratory chamber	0,80	DXA
(Müller et al. 2011)	262 (106/156)	18-78y; 17-48	k. A.	0,80	DXA
(Heymsfield et al. 2012)	103 (37/66)	k. A.	k. A.	0,85	DXA

Nw – normalgewichtige; ob – adipös; IK – Indirekte Kalorimetrie; BIA – bioelektrische Impedanzanalyse; BOD POD – Luftverdrängungsplethysmographie; DXA – Dual-Röntgen-Absorptiometrie; k. A – keine Angabe

Weitere Studien haben gezeigt, dass durch die Verwendung der SMM anstatt der FFM keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden kann (Sparto et al. 1997, Gallagher et al. 1998, Illner et al. 2000, Müller et al. 2011). In den letzten 10 bis 15 Jahren haben einige Studien die Organmasse als weitere möglichen Determinante betrachtet und in ihre Schätzmodelle für den REE mit einbezogen. Die Studienergebnisse dazu sind jedoch unterschiedlich und schwanken von einer Verbesserung in der Schätzung des REE (Illner et al. 2000, Müller et al. 2011, Bosy-Westphal et al. 2013) bis dahin, dass die Einbeziehung der Organmassen geringere Aufklärungsergebnisse als beispielsweise die FFM liefert (Sparto et al. 1997, Müller et al. 2002).

### 2.2.3 Weitere Einflussfaktoren des Ruheenergieumsatzes

Weitere Parameter, die laut aktuellem Forschungsstand den REE möglicherweise beeinflussen können, sind Genetik, Körpertemperatur, Schilddrüsenhormone (T3, T4, TSH), Insulin, Blutdruck, Herzfrequenz (HF), Triglyceride, Leptin oder auch intraindividuelle Unterschiede. Im weiteren Verlauf wird kurz auf diese möglichen Determinanten des REE eingegangen.

Bosy-Westphal et al. sprechen von einer REE-Erblichkeit von etwa 30 % unabhängig von der Körperzusammensetzung, Geschlecht oder Alter (Bosy-Westphal et al. 2008), was möglicherweise an einer vererbten Veranlagung bezüglich der metabolischen Effizienz liegen könnte (Landsberg et al. 2009). Weck et al. zeigten, dass genetische Faktoren bis zu 50 % der REE-Variabilität ausmachen können (Bosy-Westphal et al. 2008, Weck et al. 2012).

Der Anstieg der Körpertemperatur um 1 Grad Celsius ist verbunden mit einem zusätzlichen EE von 10 bis 15 % (Tata 1964, Landsberg et al. 2009). Ebenso bedingen Temperaturen unterhalb der thermoneutralen Zone eine Zunahme des EE, zunächst durch zitterfreie Thermogenese, bei stärkerem Absinken der Körpertemperatur durch muskuläre Kontraktionen, die den EE vorübergehend auf das doppelte des REE ansteigen lassen können (Landsberg et al. 2009).

Schilddrüsenhormone haben einen direkten Effekt auf den REE und können einen kleinen Teil der REE-Varianz erklären (Danforth&Burger 1984, Bader et al. 2005, Bosy-Westphal et al. 2008, Weck et al. 2012). Eine Überfunktion der Schilddrüse steht im Zusammenhang mit einem erhöhten REE (Pucci et al. 2000, Danzi&Klein 2003). Einige Studien fanden signifikante Verbindungen zwischen dem REE und der T3-Konzentration heraus (Astrup et al. 1992, Reinehr 2010), andere jedoch nicht (Bernstein et al. 1983, Welle et al. 1990, Johnstone et al. 2005). Wissenschaftlich belegt ist, dass Schilddrüsenhormone verschiedene zelluläre Prozesse beeinflussen, die bei der Regulation des Stoffwechsels beteiligt sind und somit für den Energieumsatz relevant sind (Malik&Hodgson 2002, Kim 2008). Welche energetischen Prozesse dafür verantwortlich sind bleibt jedoch unklar (Hulbert&Else 2004, Kim 2008).

Signifikante Beziehungen konnten zwischen der Insulinkonzentration bzw. der Insulinresistenz und dem REE gefunden werden (Fan et al. 2006, Bosy-Westphal et al. 2008, Müller et al. 2009).

Sowohl der systolische als auch diastolische Blutdruck sind mit dem REE assoziiert,  $R^2$ -Werte je nach Studie von bis zu 0,12 konnten gefunden werden (Luke et al. 2004, Bosy-Westphal et al. 2008, Müller et al. 2009, Sriram et al. 2014). Ebenfalls Sriram et al. konnten  $R^2$ -Werte von 0,06 zwischen der HF und dem REE finden (Sriram et al. 2014), Gormsen et al.  $R^2$ -Werte von bis zu 0,34 zwischen dem REE und VLDL-Triglyceriden (Gormsen et al. 2006).

Frühere Studien, die sich mit der Beziehung zwischen REE und zirkulierendem Leptin befasst haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige fanden eine positive (Nicklas et al. 1997, Toth et al. 1997, Jorgensen et al. 1998), andere eine negative (Niskanen et al. 1997, Bobbioni-Harsch et al. 1999)

und zahlreiche weitere keine Verbindung zum REE (Kennedy et al. 1997, Nagy et al. 1997, Roberts et al. 1997, Campostano et al. 1998, Soares et al. 2000, Hukshorn et al. 2004, Luke et al. 2004, Johnstone et al. 2005, Bosy-Westphal et al. 2008). Johnstone schlussfolgert in seiner Arbeit, dass die in anderen Studien gefundenen Verbindungen zwischen Leptin und REE nur aufgrund der unzureichenden Kontrolle der FM aufgetreten sind (Johnstone et al. 2005).

Keinen Einfluss auf den REE haben die Knochenmineraliendichte sowie die Herkunft. Es macht keinen Unterschied, ob Personen in tropischen oder temperierten Regionen wohnen (Hayter&Henry 1993, Johnstone et al. 2005). Die intraindividuellen Unterschiede sowie Gerätevariabilität, die ebenfalls einen Einfluss auf den REE haben, werden in einem späteren Abschnitt genauer erläutert.

Wie aufgezeigt konnten unterschiedliche Studien nachweisen, dass einzelne Parameter eine Relation zum REE haben, es wurde jedoch keine Verbindung zu den wichtigsten Determinanten wie beispielsweise der FFM hergestellt (Luke et al. 2004, Johnstone et al. 2005, Pannacciulli et al. 2006, Bosy-Westphal et al. 2008, Sriram et al. 2014). Nur einige wenige Studien haben untersucht, inwieweit diese weiteren Parameter mit den anderen Determinanten des REE in Zusammenhang stehen und dabei unterschiedliche Ergebnisse festgestellt. Astrup et al. sowie Westphal et al. fanden heraus, dass durch die Hinzunahme verschiedener Hormone ein kleiner Teil der Varianz erklärt werden kann (Astrup et al. 1992, Bosy-Westphal et al. 2008). Johnstone et al. dagegen bekamen keine verbesserten Ergebnisse durch die Hinzunahme von Leptin, T3 sowie T4 (Johnstone et al. 2005). Unter anderem an diesem Punkt soll die vorliegende Arbeit ansetzen und nicht nur den Einfluss von einigen wenigen Parametern, wie in den meisten bisherigen Studien praktiziert, sondern einer Vielzahl von Parametern sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander auf den REE untersuchen. Es soll geklärt werden, welches die entscheidenden Determinanten des REE sind und wie daraus die bestmögliche Schätzung des REE möglich ist. Außerdem soll geklärt werden, welche Rolle die FM in der Schätzung des REE spielt.

#### **2.2.4 Metabolomics-Ansatz**

Wie bereits beschrieben hat der Stoffwechsel einen großen Einfluss auf den REE des Menschen – das bedeutet hauptsächlich die stoffwechselaktive Masse. Nelson et al. haben eine Übersichtsarbeit erstellt, zu welchen Anteilen die verschiedenen Bestandteile der FFM für den REE verantwortlich sind (als Mittelwert aus vielen Studien): Leber (26,1 %), SMM (24,4 %), Gehirn (19,6 %), Herz (11,5 %), Niere (10,2 %), Milz (3,6 %) sowie weitere Organe (4,6 %) (Nelson et al. 1992). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten zwar keine Organmassen bestimmt werden, jedoch wurden die Stoffwechselzwischen- und -Endprodukte (Metabolite) verschiedenster Stoffwechselwege, dies beinhaltet also auch Metabolite der einzelnen Organe, der SMM etc., untersucht und bestimmt. Die Gesamtheit aller Metaboliten in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt wird als das humane



Metabolom bezeichnet (Demetrowitsch&Schwarz 2014). Das als Produkt aus einem komplexen biochemischen Zusammenspiel resultierende humane Metabolom wird von diversen Faktoren beeinflusst und ist sehr variabel. Die Analyse des Metaboloms in einem biologischen System wie einer Zelle, einem Gewebe oder einer Körperflüssigkeit wird als Metabolomics bezeichnet (MRI 2017). Ziel der Metabolomics ist, alle potentiellen Stoffwechselprodukte zu identifizieren, zu quantifizieren und miteinander in Verbindung zu setzen (Demetrowitsch&Schwarz 2014). Bei der Analyse des Metaboloms kommen zum einen gerichtete, hypothesengestützte Ansätze zum Einsatz, bei denen die Messergebnisse auf erwartete, bereits bekannte Verbindungen hin analysiert werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit durch ungerichtete, hypothesenfreie Ansätze auch bislang unbekannte Metaboliten in einer Probe zu analysieren (Demetrowitsch&Schwarz 2014). Der jüngste Fortschritt in den verschiedenen analytischen Technologien und der Bioinformatik erlaubt die gleichzeitige Analyse hunderter Metabolite. Metabolomics hat sich in den letzten Jahren zunehmend zu einer Schlüsseltechnologie in der Ernährungsforschung und -medizin, beispielsweise zur Identifizierung molekularer Mechanismen, Ernährungsmarker oder metabolischer Krankheiten, entwickelt (Newgard et al. 2009, Gibbons et al. 2015).

Mittels Metabolomics können sowohl im Blut als auch Urin Alters- und Geschlechtsunterschiede beim Menschen sehr genau identifiziert werden (Kochhar et al. 2006, Slupsky et al. 2007, Psihogios et al. 2008, Bertram et al. 2009, Mittelstrass et al. 2011, Ruoppolo et al. 2014, Krumsiek et al. 2015, Rist et al. 2017). Verschiedene Komponenten der Körperzusammensetzung wie FFM, SMM oder FM können demgegenüber nur teilweise erklärt werden (Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2013, Lustgarten et al. 2013, Korostishevsky et al. 2016). Zudem bleibt unklar, inwieweit die Unterscheidung der FFM nichts weiter als die Unterscheidung zwischen den Geschlechtern ist, da die meisten Metabolite, die für die Geschlechtsunterschiede verantwortlich sind, mit denen bei der Unterscheidung der FFM übereinstimmen (Stretch et al. 2012). Studien zum Einfluss der verschiedenen Metabolite auf den REE wurden bisher wenige – und diese nur mit Krebspatienten bzw. einer geringen Anzahl von Metaboliten – durchgeführt. Stretch et al. konnten bei Krebspatienten keine REE-Unterschiede mittels 63 verschiedener Urin-Metabolite vorhersagen (Stretch et al. 2012). In einem gesunden Studienkollektiv wurde dieser Fragestellung bisher noch nicht nachgegangen.

Am MRI können durch den Einsatz modernster analytischer Verfahren (LC-MS/MS, GC-MS/MS und NMR) mehr als 1000 Analyten einer großen Bandbreite chemischer Klassen im Urin und Plasma bestimmt werden. Daher liegt der Schwerpunkt der Arbeit neben den klassischen Determinanten wie Alter, Geschlecht sowie der Körperzusammensetzung hauptsächlich im Metabolomics-Ansatz. Es soll geklärt werden, ob beim gesunden Menschen Zusammenhänge zwischen Urin- und

Plasmametaboliten und der FFM sowie dem REE identifiziert werden können. Ein spezieller Fokus in der Vorhersage liegt dabei auch auf dem Einfluss des Geschlechts.

## **2.3 Metabolische Gesundheit vs. Krankheit**

Um die genaue Rolle der FM in der Vorhersage des REE untersuchen zu können, ist es wichtig neben normal- und übergewichtigen Probanden auch Adipöse mit einem hohen Fettanteil zu berücksichtigen. Obwohl verschiedene Personen den gleichen Anteil an FM haben, sind sie dennoch nicht gleichermaßen von Krankheiten betroffen. Eine gestörte Energiebilanz wirkt sich also nicht gleichmäßig auf die Entwicklung der Adipositas und die damit verbundenen gesundheitlichen Folgen aus. Es gibt Adipöse, die von adipositas-assoziierten metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen betroffen sind und welche, die metabolisch gesund sind (Karelis et al. 2004, Mathew et al. 2016). Zudem gibt es auch normalgewichtige Personen, die trotz ihres geringen Körperfettanteils bereits krankhafte Veränderungen im Stoffwechsel aufzeigen (Ruderman et al. 1981). Zur Erforschung zugrundeliegender Mechanismen bei der Entstehung metabolischer Krankheit trägt auch die Analyse der Metaboliten bei. Durch sie sollen Biomarker identifiziert werden, die zur besseren Unterscheidung von metabolischer Gesundheit und Krankheit dienen (Batch et al. 2013).

### **2.3.1 Definition metabolische Gesundheit**

Wo metabolische Krankheit beginnt und wo metabolische Gesundheit endet, wurde bereits vielfach versucht zu definieren. Bisher gibt es trotz vieler verschiedener Studien zu diesem Thema keine einheitlichen Definitionskriterien zur Identifizierung der verschiedenen Phänotypen. Bereits die Einteilung in Normal-, Übergewicht und Adipositas variiert je nach Studie (Karelis et al. 2004, Bobbioni-Harsch et al. 2012, Ortega et al. 2013, Huh et al. 2017, Rotar et al. 2017). Auch eine festgelegte Definition metabolischer Gesundheit ist bisher nicht vorhanden (Karelis et al. 2004, Wildman et al. 2008) (vgl. Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Übersicht verschiedener Definitionen inklusiver der Parameter metabolischer Gesundheit

Parameter	Karelis et al. (2004)	Meigs et al. (2006)	Aguilar-Salinas et al. (2008)	Wildman et al. (2008)	NCEP ATP III Alberti et al. (2009)	Calori et al. (2011)
Blutdruck (systolisch/diastolisch)	-	-	<140/90 mm Hg	≥130/ 85 mm Hg**	≥130/ 85 mm Hg**	-
Triglyceride	≤150 mg/dl	-	-	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl**	-
HDL-C	≥50 mg/dl	-	≥40 mg/dl	<40 mg/dl m**/ <50 mg/dl w**	<40 mg/dl m**/ <50 mg/dl w**	-
NBG	-	-	<126 mg/dl	≥100 mg/dl**	≥100 mg/dl**	-
HOMA-IR	≤1,95	<75. Perzentil*	-	>5,13 / 90. Perzentil	-	<2,5
Sonstige	LDL-C ≤100 mg/dl Gesamt-C ≤200 mg/dl	-	-	CRP>0,1 mg/l/ 90. Perzentil	Taille>102 cm m/ >88 cm w	-
Kriterien metabolisch gesund	≥4	Alle	Alle	<2	<3	Alle

CRP – C-reaktives Protein, Gesamt-C – Gesamtes Cholesterin, HDL-C – High density lipoprotein-Cholesterin, HOMA-IR – Homeostasis model assessment-Insulinresistenz, LDL-C – Low density lipoprotein-Cholesterin, NBG – Nüchternblutglucose, m – Mann, w – Frau, \*Diabetiker ausgeschlossen \*\*Oder Medikation

Aufgrund der abweichenden Definitionskriterien variieren auch die Prävalenzen der Phänotypen in der Literatur. 10 bis 40 % der Adipösen gelten als metabolisch gesund (MHO) (Brochu et al. 2001, Aguilar-Salinas et al. 2008, Wildman et al. 2008), 5 bis 30 % unter den Normalgewichtigen als metabolisch krank (MONW) (Meigs et al. 2006, Wildman et al. 2008, Lee et al. 2011).

### 2.3.2 Charakterisierung der Phänotypen

Anhand bisheriger Studienergebnisse lassen sich MHO-Personen durch eine vermehrte ektope Fettakkumulation, eine höhere Insulinsensitivität sowie ein günstigeres Lipid-, Inflammations- und Hormonprofil gegenüber kranken Adipösen beschreiben. Auch ein niedrigerer Blutdruck zeichnet diesen Status aus (Brochu et al. 2001, Karelis et al. 2004, Meigs et al. 2006, Succurro et al. 2008, Primeau et al. 2011, Phillips&Perry 2013, Yoo et al. 2016). MONW-Personen lassen sich durch ein gegenteiliges Profil gegenüber gesunden Normalgewichtigen charakterisieren.

Im Blick auf Metabolitenmuster metabolisch gesunder und kranker Personen geht aus bisherigen Studien hervor, dass sich insbesondere die Konzentrationen an verzweigtkettigen Aminosäuren (brached-chain amino acids, BCAAs) und damit in Verbindung stehende Metaboliten unterscheiden.

In allen Studien war der metabolisch kranke Phänotyp mit deutlich höheren Konzentrationen an BCAAs assoziiert (Batch et al. 2013, Wiklund et al. 2014, Chen et al. 2015, Allam-Ndoul et al. 2016, Gao et al. 2016). Vorangegangene Studien stellten bereits einen Anstieg der BCAAs-Konzentration im Blutplasma bei Adipositas (Felig et al. 1969), Insulinresistenz (Wang et al. 2011), Lebererkrankungen (Tajiri&Shimizu 2013) und kardiovaskulären Erkrankungen (Shah et al. 2010) fest. Nach den aktuellen Forschungsergebnissen könnten BCAAs zukünftig vielversprechende Biomarker zur Identifizierung metabolischer Krankheit darstellen (Batch et al. 2013). Außerdem weist der kranke Phänotyp höhere Acylcarnitinkonzentrationen auf (Batch et al. 2013, Chen et al. 2015, Gao et al. 2016). Da Acylcarnitin – die Transportform von Fettsäuren – ein Nebenprodukt beim Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren ist, unterstützen diese Befunde die Hypothese, dass BCAAs geeignete Biomarker metabolischer Krankheit seien (Batch et al. 2013). Unterschiede zwischen metabolisch gesunden und kranken Personen konnten außerdem bei den aromatischen Aminosäuren, vor allem Phenylalanin (Wiklund et al. 2014, Chen et al. 2015), beim sauren  $\alpha$ -1-Glykoprotein (Wiklund et al. 2014), bei  $\alpha$ -Aminoadipinsäurekonzentrationen (Guidetti&Schwarcz 2003, Wang et al. 2013, Gao et al. 2016) sowie beim Propanoatstoffwechsel (Chen et al. 2015) ermittelt werden. Darüber hinaus waren Unterschiede bei der Konzentration an Fettsäuren und Phospholipiden festzustellen. Höhere Werte gingen mit dem kranken metabolischen Status einher (Wiklund et al. 2014, Chen et al. 2015). Weitere Studien zur Validierung bisheriger Ergebnisse, zur genaueren Charakterisierung sowie zur Aufklärung zugrunde liegender Mechanismen der verschiedenen metabolischen Profile werden benötigt (Bluher&Schwarz 2014, Oliveros et al. 2014, Munoz-Garach et al. 2016). Vor diesem Hintergrund soll im Rahmen dieser Arbeit die metabolische Gesundheit definiert und die verschiedenen Phänotypen (normalgewichtige und adipöse Personen) anhand anthropometrischer und klinischer Parameter sowie Metabolitenunterschieden differenziert werden.

## **2.4 Variabilität des Ruheenergieumsatzes**

### **2.4.1 Einflussfaktoren der Variabilität des Ruheenergieumsatzes**

Einführend wurden die verschiedenen Determinanten des REE beschrieben. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor der Variabilität des REE ist die praktische Umsetzung. Methodische Einflussgrößen der Messung des REE sind die Umgebungstemperatur (soll konstant zwischen 20 und 25 Grad Celsius gehalten werden), die Luftfeuchtigkeit im Testraum, die Auswahl der Berechnungsformeln sowie die statistische Analyse. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die Wahl des Messgerätes. Bei Messungen mittels Maskensystems wurden um 7–8 % höhere REE-Werte verzeichnet als bei Atemhauben (Forse 1993). Außerdem kann die Bewegungskontrolle des Probanden sowie mögliche Trainingseffekte durch häufige Messungen einen Einfluss nehmen (Weck et al. 2012). Die indirekte

Kalorimetrie (IK) gilt in der klinischen Praxis als wissenschaftlich fundierter „Goldstandard“ zur Bestimmung des REE. Bei diesem Verfahren wird der EE durch den Gasaustausch bestimmt (Obereisenbuchner&Meteling-Eeken 2004). Alle Energieumsatzprozesse beruhen auf der chemischen Reaktion einer Oxidation. Bei diesem Reaktionstyp wird Sauerstoff verbraucht und Kohlendioxid sowie Wasserdampf freigesetzt – Vorgänge, deren Energiebilanz bekannt ist – so lässt sich dann über die Messung der Stoffe der Reaktion der Energieumsatz vergleichsweise einfach ableiten. Die Grundgedanken zur Messung der Atmung als Funktion für den REE gehen zurück auf Lavoisier im Jahre 1777. Lavoisier und seine Kollegen hatten sich bereits damals Messmöglichkeiten überlegt, ohne überhaupt eine Vielzahl der notwendigen Geräte für die Durchführung zu besitzen (Tata 1964).

#### **2.4.2 Intraindividuelle Variabilität des Ruheenergieumsatzes**

Außerdem haben wir bereits kurz angedeutet die intraindividuellen Unterschiede sowie Gerätevariabilität ebenfalls einen Einfluss auf den REE. Zur intraindividuellen Variabilität zwischen verschiedenen Messungen im Nüchternzustand wurden bereits mehr als 20 Untersuchungen durchgeführt. Der untersuchte Messzeitraum reicht von 2 aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb eines Tages bis hin zu 16 Messungen innerhalb mehrerer Tage bis hin zu 6 Monaten. Der Varianzkoeffizient der intraindividuellen Variabilität variiert zwischen 1,3 % und 6,0 % (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Studienüberblick zur intraindividuellen Variabilität

Referenz	N (m/w)	Alter; BMI	Messungen		Messdauer	Messsystem	Varianzkoeffizient	Nahrung und PA kontrolliert?
			N	Messzeitraum				
(Garby&Lammert 1984)	22 (22/0)	k. A.	2	innerhalb 2 Tage	k. A.	k. A.	2,4 %	k. A.
	23 (23/0)	k. A.	2	innerhalb 1 Woche	k. A.	k. A.	2,2 %	k. A.
(Soares&Shetty 1986)	5 (5/0)	k. A.; BMI=20	6	an aufeinanderfolgenden Tagen	k. A.	k. A.	2,9 %	Nahrung und PA unkontrolliert
(Zurlo et al. 1986)	9 (5/4)	17-29y	6	innerhalb 1 Tag	30 min	Haubensystem	1,3 %	ohne Nahrung (nur Wasser) mit kontrollierter Nahrungsaufnahme
	9 (5/4)	17-29y	6	innerhalb 1 Tag	30 min	Haubensystem	2,8 %	
(Leff et al. 1987)	14 (2/12)	22-29	16	innerhalb 2 Tage	k. A.	Haubensystem	2,0 %	ohne Nahrung und ohne PA
(Murgatroyd et al. 1987)	4 (4/0)	20-54y	12	an aufeinanderfolgenden Tagen	24h	Messkammer	5,9 %	Nahrung und PA kontrolliert
(Ravussin&Bogardus 1989)	249 (129/120)	18-41; 50-188kg	k. A.	k. A.	k. A.	Messkammer	R <sup>2</sup> =0,04	Nahrung und PA kontrolliert
(Fredrix et al. 1990)	14 (?)	40±20y	2	24h	30 min	Haubensystem	3,3 %	Nahrung und PA kontrolliert teilweise Nahrung kontrolliert; PA nicht
(Rumpler et al. 1990)	4 (4/0)	30-48y	5	an aufeinanderfolgenden Tagen	24h	Messkammer	2,4 %	teilweise Nahrung kontrolliert; PA nicht
	5 (5/0)	33-58y	5	jede 1-3 Wochen	24h	Messkammer	2,9 %	teilweise Nahrung kontrolliert; PA nicht
(Weststrate 1993)	49 (49/0)	20-45y	4 bis 6	jede 2-4 Tage	60 min	Haubensystem	6,0 %	Nahrung und PA unkontrolliert
(Shetty et al. 1996)	k. A.	Erwachsene	2	k. A.	k. A.	k. A.	2,0 %	Nahrung und PA kontrolliert
(Bell et al. 1999)	12 (12/0)	Erwachsene	3	innerhalb 2 Wochen	40 min	Haubensystem	2,4 %-2,9 %	keine PA; Nahrung unkontrolliert
(Adriaens et al. 2003)	19 (8/11)	Erwachsene	3	innerhalb 2 Wochen	20 min	Haubensystem	3,3 %	Nahrung und PA unkontrolliert
(Haugen et al. 2003)	37 (12/25)	21-67y	2*2	innerhalb 2 Wochen	15-20 min	Haubensystem	2,8 % bzw. 4,5 %	Nahrung und PA unkontrolliert
(Donahoo et al. 2004)	Review	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3-6 %	k. A.
(Gibbons et al. 2004)	27 (7/20)	72±6y	3	innerhalb 1 Monat	30 min	Haubensystem	2,6 % (Frauen)	Nahrung und PA unkontrolliert
(Johnstone et al. 2005)	150 (43/107)	Erwachsene	3	an aufeinanderfolgenden Tagen	20 min	IK (Deltatrac)	2,0 %	Nahrung und PA unkontrolliert
(Bader et al. 2005)	23 (23/0)	21-43	2 bis 4	innerhalb 6 Monate	30 min	Haubensystem	5,2 %-5,4 %	Nahrung und PA unkontrolliert

IK – Indirekte Kalorimetrie; PA – körperliche Aktivität; k. A. – keine Angabe

Unklarheit besteht darüber, ob der REE über den gesamten Tag unverändert bleibt. Leff et al. sprechen von keinen Veränderungen (Leff et al. 1987), Haugen et al. von einer Erhöhung der Messergebnisse am Nachmittag (Haugen et al. 2003). Insgesamt kann aus den Studienergebnissen geschlossen werden, dass die Messung des REE sehr gut reproduzierbar ist (Bader et al. 2005).

Im Zuge der vorliegenden Untersuchungen soll neben der intraindividuellen Variabilität des REE auch die Höhe der Variabilität innerhalb einer Messung sowie zwischen mehreren Messungen an unterschiedlichen Tagen spezifiziert werden.

### **2.4.3 Gerätevariabilität**

Wichtig für aussagekräftige Ergebnisse ist jedoch auch die Einhaltung verschiedener Messvoraussetzungen. Diese wurden im Rahmen des Reviewbeitrags nach Compher et al. wie folgt festgehalten (Compher et al. 2006):

- Keine intensive sportliche Betätigung innerhalb der letzten 14 Stunden
- Kein Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Stunden
- Keine Aufnahme von Nahrung oder Getränken (außer Wasser) innerhalb der letzten 12 Stunden
- Beschränkung der körperlichen Aktivität am Morgen des Studientages auf ein Minimum

Auch die Gerätevariabilität der am MRI eingesetzten IK (Vmax Encore 29 n, SensorMedics BV, Balthoven, Netherlands), das beinhaltet den Einfluss der Ergebnisse durch die Berücksichtigung der Stickstoffkorrektur sowie die Korrektur durch den Massenflusssensor, ein Gerätevergleich mit dem Maskensystem sowie der Einfluss verschiedener Auswertemöglichkeiten, soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

## **2.5 Variabilität der fettfreien Masse**

Im weiteren Schritt zählt auch die Variabilität in der Bestimmung der FFM, die wie bereits beschrieben den Haupteinflussfaktor des REE darstellt, zur Gerätevariabilität. Anders als beim Körpergewicht bzw. der Körpergröße ist es jedoch nicht so einfach die FFM oder auch die FM zu bestimmen. In der Praxis gibt es zahlreiche verschiedene Messsysteme zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Als Goldstandardmethode gilt die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), bei der jedoch hohe technische Expertise wie auch ein Antrag zur Durchführung von Messungen benötigt wird (Vicente-Rodriguez et al. 2012). Neben der Luftverdrängungsplethysmographie mittels des BOD POD gibt es das im Alltag häufiger eingesetzte System der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA). Dieses hat den Vorteil, dass es portabler und deutlich kostengünstiger ist (Fields et al. 2002).

Verschiedene Studien konnten zwar hohe lineare Korrelationen zwischen den Messergebnissen der BIA und der DXA finden ( $r$  zwischen 0,80 und 0,98), jedoch tendiert die BIA im Vergleich zur DXA dazu die FM zu unter- und die FMM zu überschätzen. Die Unterschiede variieren je nach Höhe des Fettanteils und zeigen steigende Fehler bei zunehmender Fettmasse (Bolanowski&Nilsson 2001, Duren et al. 2008, Gaba et al. 2015).

Ob es Unterschiede bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung zwischen dem BOD POD und der DXA gibt, ist nicht eindeutig zu klären. Im Reviewbeitrag von Fields et al. zeigte sich, dass in 4 Studien die FM mittels BOD POD um 2–3 % signifikant geringer gemessen wurde (Sardinha et al. 1998, Collins et al. 1999, Levenhagen et al. 1999, Millard-Stafford et al. 2001). In der Studie von Wagner et al. ergab sich eine um knapp 2 % höhere FM (Wagner et al. 2000), in weiteren 4 Studien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Messsystemen (Miyatake et al. 1999, Nunez et al. 1999, Koda et al. 2000, Fields et al. 2001). Der Varianzkoeffizient in den diversen Studien variierte zwischen 0,78 und 0,91 (Fields et al. 2002). Koda et al. deuten an, dass es eventuell Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Genauigkeit der Messsysteme geben könnte. Ob dies auf die Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen Männern und Frauen zurückzuführen ist, konnte nicht geklärt werden (Koda et al. 2000). Es gibt Studienergebnisse, die darauf hindeuten, dass die DXA Probleme bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung bei adipösen Personen haben könnte (Ball&Altena 2004, Williams et al. 2006). Ob es Unterschiede zwischen der BIA, dem BOD POD und der DXA bei der Messung der verschiedenen Bestandteile der Körperzusammensetzung gibt und inwieweit sich diese möglichen Unterschiede der Körperzusammensetzung auf die Schätzung des REE auswirken, soll im Rahmen dieser Arbeit nachgegangen werden.

## **2.6 Variabilität des Gesamtenergieumsatzes**

Zur Variabilität des TEE trägt nicht nur der REE, sondern auch die DIT und die AEE bei. Wie bereits erwähnt, sind die Vermeidung intensiver körperlicher Aktivität sowie Nahrungsaufnahme jeglicher Art (außer Wasser) in den Stunden vor einer REE-Messung wichtige Faktoren für eine valide Messung (Compher et al. 2006). Wie verändert sich jedoch der EE nach einer definierten Nahrungsaufnahme bzw. körperlichen Aktivität, wie hoch ist die Variabilität und welche Faktoren spielen dabei eine Rolle?

### **2.6.1 Nahrungsinduzierte Thermogenese**

Die EE-Kurve nach Nahrungsaufnahme verläuft nicht gleichmäßig, sondern beginnt mit einem starken Anstieg bis zum Peak, der zwischen 60 und 180 Minuten nach der Nahrungsaufnahme erreicht wird, und sinkt anschließend langsam wieder bis zum REE-Niveau ab (Reed&Hill 1996). Wie viel zusätzliche



Energie insgesamt während der DIT umgesetzt wird, wie lange die DIT insgesamt dauert, wie hoch der maximale Peak ist und wann er genau erreicht wird, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab. Der entscheidende Faktor für die DIT ist die Art und Menge der aufgenommenen Nahrung. Die Werte für die nährstoffspezifische Thermogenese schwanken leicht und entsprechen 0–4 % der mit Fett, 4–10 % der mit Kohlenhydraten und 18–30 % der mit Proteinen aufgenommenen Energiemenge (Tappy 1996, Biesalski et al. 2004). Proteinreiche hat im Vergleich zu fettreicher Ernährung in verschiedenen Studien einen höheren EE nach Nahrungsaufnahme sowie einen höheren Peak bewirkt (Karst et al. 1984, Raben et al. 2003).

Die meisten Studien haben die ersten 3 bis 5 Stunden nach Nahrungsaufnahme betrachtet und fanden hier Erhöhungen im EE um 6–14 % im Vergleich zum REE-Niveau (Felig et al. 1983, Kinabo&Durnin 1990, Weststrate 1993, Visser et al. 1995, Bissoli et al. 1999). Bei gesunden Menschen mit einer Mischkosternährung stellt die DIT etwa 10 % des Gesamtenergieumsatzes über 24 Stunden dar (Westerterp 2004). Eine Mischkost besteht aus 45–55 % Kohlenhydraten, 30–40 % Fett und 12–15 % Proteinen (Felig et al. 1983, Segal&Gutin 1983, Visser et al. 1995, Raben et al. 2003). Im Vergleich zu einer Nahrungsaufnahme mit einem hohen Energiegehalt ist der Peak bei geringem Energiegehalt höher und wird schneller erreicht (Felig et al. 1983, Segal&Gutin 1983, Kinabo&Durnin 1990, Segal et al. 1990, Visser et al. 1995, Reed&Hill 1996, Raben et al. 2003). Die intraindividuelle Variabilität der DIT wird je nach Studie zwischen 11 % und 33 % angegeben (Houde-Nadeau et al. 1993, Weststrate 1993, Visser et al. 1995, Donahoo et al. 2004, Ruddick-Collins et al. 2013) und ist deutlich geringer als die interindividuelle Variabilität (Houde-Nadeau et al. 1993). Die DIT ist bei Männern höher als bei Frauen (Weststrate 1993), im Alter geht der EE während der Thermogenese bei Männern zurück, bei Frauen jedoch nicht (Visser et al. 1995). Ob jedoch im Alter überhaupt ein altersbedingter Rückgang besteht, ist nicht ganz eindeutig geklärt (Morgan&York 1983). Auch die Körperzusammensetzung hat einen starken Einfluss auf den Verlauf der DIT. Übergewichtige und adipöse haben tendenziell später ihren Peak als normalgewichtige Personen (Felig et al. 1983, Segal&Gutin 1983, Kinabo&Durnin 1990, Segal et al. 1990, Visser et al. 1995, Reed&Hill 1996, Raben et al. 2003) Bei Personen mit viel Körperfett ist der EE zudem über einen längeren Zeitraum erhöht (Reed&Hill 1996). Ein höherer Peak wird bei Personen mit geringerer FM und Personen mit höherer FFM erreicht (Segal&Gutin 1983, Segal 1987, Segal et al. 1990). Außerdem ist die DIT temperaturabhängig, mit höheren EE-Werten bei niedrigeren Luft- oder Raumtemperaturen (Westerterp-Plantenga et al. 2002). Ob der Fitnesszustand der Personen einen Einfluss auf die DIT hat, ist nicht eindeutig geklärt. Einige Studien fanden keine Unterschiede (Visser et al. 1995, Ratcliff et al. 2011), andere eine geringere DIT bei trainierten Personen (Poehlman et al. 1988) bis hin zu einer höheren DIT (Davis et al. 1983). Einen kurvenförmigen Zusammenhang zwischen der VO<sub>2</sub>-max und der DIT konnten Poehlman et al. finden. Personen mit moderater

körperlicher Aktivität haben demnach eine höhere DIT als untrainierte bzw. stark trainierte Personen (Poehlman et al. 1989). Unbestritten hingegen ist, dass sich nach anstrengender Aktivität die DIT aufgrund der leeren Glykogenspeicher erhöht (Weststrate 1993, Granata&Brandon 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die DIT von sehr vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Um mögliche Erklärungsansätze für die interindividuellen Unterschiede in den Veränderungen des EE nach Nahrungsaufnahme (EEpp) zu finden, kann in einem weiteren Schritt das Metabolom betrachtet werden. Mit Hilfe der Metabolomics können potentiell für die DIT verantwortliche Stoffwechselprodukte identifiziert, quantifiziert und miteinander in Verbindung gebracht werden.

Krug et al. untersuchten bei 15 männlichen Probanden ( $28 \pm 3$  Jahre; BMI  $23 \pm 2$ ) die Veränderungen in Urin- und Plasmaprofilen anhand der Kernspinresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance – NMR) und Massenspektrometrie (MS) nach Aufnahme von 1/3 der Kalorien des TEE. Carnitin und Acylcarnitin wurden als sehr gute Determinanten und das Verhältnis der beiden als gutes Muster für den Stoffwechselstatus identifiziert (Krug et al. 2012). Laut Karimpour et al. steigen die Konzentrationen verschiedener Aminosäuren und anderer organischer Säuren 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme an, während Acetessigsäure, 3-Hydroxybutansäure sowie verschiedene Fettsäuren zurückgehen (Karimpour et al. 2016). Verschiedene Studien konnten anhand der Veränderungen in verschiedenen Metaboliten den Wechsel in der Energiebereitstellung des Körpers weg von der Beta-Oxidation hin zur Glykolyse andeuten (Zhao et al. 2009, Shrestha et al. 2017). Weitere Studien und die Übersicht zu den einzelnen Veränderungen in verschiedenen Metaboliten nach Nahrungsaufnahme können aus Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 6:** Studienüberblick zur Veränderung einzelner Metabolite postprandial

Referenz	(Garg et al. 2016)	(Karimpour et al. 2016)	(Badoud et al. 2015)	(Shrestha et al. 2017)
<b>N (m/w)</b>	14 (7/7)	1 (0/1)	30 (9/21)	19 (0/19)
<b>Alter / BMI</b>	18-40y / 18-30	29 / 20	35-70y / nw+ob	61 $\pm$ 5y / k. A.
<b>Methodik</b>	NMR (Urin)	NMR (Plasma)	GC-MS (Plasma)	LC-MS + NMR (Plasma)
<b>Zeit nach Intervention</b>	60 min	30 + 60 min	MW 0-120 min	30 + 60 min
<b>Nahrungsaufnahme</b>	versch. Brote (50g)	Bananen (15 % TEE)	1330 kcal	Brot, Gurke + O-Saft ( $\pm$ 300 kcal)
Laktat	+			+
Alanin	+	+	+	
Pyruvat		+		+
Succinate		0		+
Leucin		0		+
Isoleucin		0	0 bis +	+
Citrat	0 bis +	0 bis +		
Tyrosin		0		
Histidin		+		
2+3-Hydroxybutansäure		-		
Betain	-		0 bis +	
Asparagin		+	+	
Threonin		+		

GC-MS – Gaschromatographie mit Massenspektrometrie; LC-MS – Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie; k. A. – keine Angabe

Neben den unterschiedlichen Veränderungen in den Metaboliten nach Nahrungsaufnahme ist in einem weiteren Schritt interessant zu untersuchen, inwieweit die Veränderungen im Metabolom mit den interindividuellen Unterschieden in der Veränderung des EEpp in Verbindung gebracht werden können. Nach unserem Kenntnisstand liegen dazu bisher keine Untersuchungen vor.

### **2.6.2 Aktivitätsbezogener Energieumsatz**

Neben der DIT trägt auch der aktivitätsbezogene EE, vor allem während und nach intensiver körperlicher Aktivität, zur Variabilität des TEE bei. Nach Beendigung der körperlichen Aktivität kommt es direkt zu einem steilen Rückgang im EE. Die Menge an Energie, die in der Erholungsphase umgesetzt wird, ist im Vergleich zur umgesetzten Energie während der körperlichen Aktivität zwar gering, dennoch bestehen große interindividuelle Unterschiede im Kurvenverlauf des EE nach körperlicher Aktivität (EEpe) (Gore&Withers 1990). Sowohl die Dauer als auch die Intensität der körperlichen Aktivität beeinflusst den EEpe, wobei die Intensität einen größeren Einfluss als die Dauer hat (Gore&Withers 1990, Binzen et al. 2001). Außerdem konnten verschiedene Studien aufzeigen, dass nach Krafttraining der EEpe höher ist als nach Ausdauertraining (Williamson&Kirwan 1997, Burlison et al. 1998, Binzen et al. 2001). Inwieweit der Fitnesszustand der Person einen signifikanten Einfluss auf den EEpe hat, wurde bisher kontrovers diskutiert (Poehlman et al. 1988, Sedlock 1994, Short&Sedlock 1997, Compher et al. 2006, Ratcliff et al. 2011). Einige Wissenschaftler konnten zeigen, dass intensive Einheiten zum Glykogenabbau und damit zur Leerung der Glykogenspeicher während der Belastung führen. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Fettoxidation in der Erholungsphase (Maehlum et al. 1986, Brooks&Mercier 1994, Binzen et al. 2001). Ob es durch Krafttraining oder Ausdauertraining zu einem größeren Fettverbrauch in der Erholungsphase kommt, ist nicht geklärt (Gore&Withers 1990, Binzen et al. 2001). Um die Rolle unseres Stoffwechsels in der Erholungsphase nach körperlicher Aktivität genauer zu identifizieren, bietet Metabolomics die optimale Möglichkeit. Die Beobachtung einzelner Metabolite vor und nach akuter körperlicher Aktivität bietet die Möglichkeit verschiedene Stoffwechseleränderungen im menschlichen Körper aufzuzeigen und eventuelle Erklärungsansätze dafür zu finden. Insgesamt haben sich bisher nur eine begrenzte Anzahl an Studien mit dem Metabolomics-Ansatz bei körperlicher Aktivität beschäftigt. Vorherige Studien untersuchten hauptsächlich das Metabolitenprofil nach körperlicher Aktivität. Einige Forscher konnten anhand einer gerichteten MS den Anstieg in der Kombination verschiedener Plasma-Metabolite (Lewis et al. 2010, Peake et al. 2014), andere anhand einer gerichteten NMR die unterschiedlichen Veränderungen in Urin-Metaboliten bei Männern und Frauen nach kurzzeitiger, intensiver körperlicher Aktivität aufzeigen (Enea et al. 2010, Pechlivanis et al. 2010, Pechlivanis et al. 2015). Eine Übersicht zu den Veränderungen einzelner Metabolite nach körperlicher Aktivität ist in Tabelle 7 abgebildet. Eine

große Anzahl verschiedener Stoffwechselwege, einige davon bisher unbekannt, wird durch körperliche Aktivität verändert (Krug et al. 2012). Folglich bietet die ungerichtete NMR-Methode, deren Verwendung in den letzten Jahren stark gestiegen ist, die Chance mögliche unbekannte Analyten aufzudecken. Wichtige Vorteile der NMR im Bereich der ungerichteten Analyse sind die Robustheit, die hohe Identifizierungsleistung und sehr gute Wiederholbarkeit sowie Reproduzierbarkeit (Dumas et al. 2006).

Einige Forscher konnten unterschiedliche Veränderungen in einzelnen Metaboliten zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen aufdecken. Beispielsweise konnte der Einfluss verschiedener Sportgetränke nach bzw. unterschiedlicher Nahrungsaufnahmen im Vorfeld der Aktivität belegt werden (Chorell et al. 2009, Miccheli et al. 2009). Außerdem konnten anhand Metabolomics bei verschiedenen Arten der Belastung (Enea et al. 2010, Pechlivanis et al. 2010, Peake et al. 2014) sowie zwischen mageren und adipösen Personen (Oberbach et al. 2011) unterschiedliche Metabolitenveränderungen nach der körperlichen Aktivität nachgewiesen werden. Jedoch hat bisher keine uns bekannte Studie untersucht, inwieweit der EEpe mit unterschiedlichen Metabolitenveränderungen nach der körperlichen Aktivität in Verbindung gebracht werden kann. Warum bestehen nach kontrollierter Nahrungsaufnahme im Vorfeld der körperlichen Aktivität trotz individuell gleicher körperlicher Belastung Unterschiede im EE zwischen verschiedenen jungen normalgewichtigen gesunden Personen in der Erholungsphase nach der Aktivität? Kann anhand klinischer Parameter sowie Metabolomics eine Erklärung dafür gefunden werden?

**Tabelle 7:** Studienüberblick zur Veränderung einzelner Metabolite nach körperlicher Aktivität

Referenz	(Enea et al. 2010)		(Pechlivanis et al. 2010)	(Pechlivanis et al. 2015)	(Peake et al. 2014)	(Lewis et al. 2010)
<b>N (m/w)</b>	22 (0/22)		12 (12/0)	17 (17/0)	10 (10/0)	78 (62/16)
<b>Alter / BMI</b>	22±1y / nw		21±2y / nw	19±1y / 22±2	33±7y / nw	55±13y / 27±4
<b>Methodik</b>	NMR (Urin)		NMR (Urin)	NMR (Urin)	GC-MS (Plasma)	LC-MS
<b>Zeit nach Intervention</b>	30 min		35 min	60 min	60 + 120 min	60 min
<b>Sportprogramm</b>	75 % VO <sub>2</sub> bis zur p.E.	30 s Maximale Bel.	3*2*80m Sprints	3*80m Sprints	Ausdauerstufentest	60 min 70 % VO <sub>2</sub>
Laktat	0	+	+	+	+	
Alanin	0	+	+	+	+	0 bis +
Acetat	0	+	0	+		
Kreatinin	0	0	0	0		
Pyruvat	0	+	+	+	+	
Succinate	0	+	0	-	+	
Hippurat	0	0 bis -	0	-	-	
Hyoxanthin	0	+	+	+	+	
Leucin			0			0
Valin			0	-		0
Isoleucin			0	0		0
Citrat			-	-	+	
Glycin			-	-		0
Fumarat			+	+	+	
Tyrosin			0	-		0
Histidin			-			0
Tryptophan			-			
2+3-Hydroxybutansäure				+		
Threonin						0
Glutamin					+	0
Freie Fettsäuren					+	
GH					+	
IL-6					+	
ACTH					0 bis -	
Insulin					-	

0 – keine Veränderung; + – Erhöhung; - – Verringerung; nw – normalgewichtig; p.E. – periphere Erschöpfung; HIIT – hochintensives Intervalltraining; MOD – moderates Training

## 2.7 Fragestellungen

Aus dem theoretischen Hintergrund leiten sich folgende Fragestellungen ab, die im Rahmen dieser Arbeit verfolgt werden.

1. Mit welchen einfach zu bestimmenden Parametern kann der REE hinreichend genau geschätzt werden? Welche Rolle spielt die Körperzusammensetzung in der Schätzung? Kann die Schätzung durch Hinzunahme weiterer Faktoren verbessert werden?
2. Welchen Einfluss hat die Methode (BIA, BOD POD und DXA) zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und wie wirkt sich dies auf die Schätzung des REE aus?
3. Wie hoch ist die intraindividuelle Variabilität des REE?
4. Welche Rolle spielen die Messtechnik (Hauben- oder Maskensystem) und Auswerteverfahren für die Bestimmung des REE?
5. Wie verändert sich der Energieumsatz nach definierter Nahrungsaufnahme und welche Faktoren bestimmen die Variabilität der postprandialen Thermogenese? Kann das Metabolom zur Aufklärung der Variabilität beitragen?
6. Wie verändert sich der Energieumsatz nach definierter körperlicher Aktivität und welche Faktoren bestimmen die Variabilität in der Erholungsphase? Kann das Metabolom zur Aufklärung der Variabilität beitragen?
7. Bestehen Zusammenhänge zwischen REE, MM oder Geschlecht und dem Metabolom des Menschen?
8. Welche Rolle spielt der Körperfettgehalt für das Metabolom?

## **3 Material und Methode**

Im ersten Schritt der Methodik werden die angewendeten Messmethoden vorgestellt und ausführlich erklärt. Anschließend werden die einzelnen Studien inklusive Studiendesign, Studienpopulation, Datenverarbeitung sowie angewandter Statistik beschrieben. Die Datenverarbeitung und Statistik werden dabei getrennt nach der jeweiligen Fragestellung vorgestellt.

### **3.1 Messmethoden**

#### **3.1.1 Anthropometrie**

##### **3.1.1.1 Körpergröße und Körpergewicht**

Körpergröße (auf 0,1 kg Genauigkeit) und Körpergewicht (auf 0,5 cm Genauigkeit) wurden nach einer Standardarbeitsanweisung (SOP) in Unterwäsche, ohne Schuhe sowie nach Entleerung der Blase mit Hilfe der Messstation Seca 285 (Seca, Hamburg, Deutschland) erfasst (vgl. Anhang 3). Der BMI ließ sich als Quotient von Körpergewicht zu Körpergröße ins Quadrat berechnen ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Zudem wurde der Taillenumfang (TU) der Probanden knapp oberhalb des Bauchnabels, an der dicksten Stelle des Bauches, mithilfe eines Körperumfangmaßbandes (Seca, Hamburg) gemessen.

Zur Messung der Körperzusammensetzung kamen drei verschiedene Messsysteme (BIA, BOD POD und DXA) zum Einsatz.

##### **3.1.1.2 Bioelektrische Impedanzanalyse**

Zum Einsatz kam das Nutriguard-MS-Gerät (Data Input, Pöcking, Deutschland). Die BIA ist eine wenig aufwendige und für den Probanden nicht sehr belastende elektrische Widerstandsmessung des Körpers. Grundlage der Messung ist, dass verschiedene Gewebe- und Zellarten des menschlichen Körpers den Strom unterschiedlich gut leiten. Dabei wird über 4 Hautklebelektroden (Elektrodenpaare auf Fuß- und Handrücken der dominanten Seite) ein homogenes elektrisches Feld mit konstanter Stromstärke und hoher Frequenz erzeugt. Besonderes Augenmerk lag auf der exakten Platzierung der Elektroden zur Sicherstellung einer validen Messung. Bereits vor Start der Messung musste der Proband einige Minuten lang ruhig in Rückenlage liegen, damit sich das Blutvolumen gleichmäßig im ganzen Körper verteilen kann. Bei der Durchführung der BIA-Messung wurde darauf geachtet, dass die Extremitäten der Probanden die Temperatur bei normaler Hautdurchblutung haben. Damit der Stromweg keine Abkürzungen nehmen und somit zur Verfälschung der Ergebnisse beitragen konnte, mussten die Beine und Arme abgespreizt vom Körper liegen. Es wurde darauf geachtet, dass der Proband keinen Kontakt zu äußeren Metallgegenständen hat und keinen Schmuck oder Ohrringe trägt (Müller 2007). Details zur Messung sind in der SOP beschrieben (vgl. Anhang 4).

Messwerte der BIA sind zum einen die Resistanz R, die den Gesamtkörperwiderstand widerspiegelt und somit den Körperflüssigkeitsstatus analysiert. Zum anderen die Reaktanz Xc als Summe aller kapazitiven Widerstände, die ein Hinweis auf die Quantität und Qualität der Körperzellmasse liefert. Die FFM und FM wurde anhand bestehender Formeln aus R, Xc, Körpergröße und Körpergewicht berechnet (Kyle et al. 2004, Müller 2007).

### 3.1.1.3 Luftverdrängungsplethysmographie

Die Luftverdrängungsplethysmographie erfolgte anhand des BOD POD-Geräts (Cosmed, Fridolfing, Deutschland) nach SOP (vgl. Anhang 5). Der BOD POD bietet eine schnelle, komfortable und sichere Messmethode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung anhand der Dichtemessung des Körpers. Die große Messkammer (450l Volumen), in der der Proband saß, ist durch ein Diaphragma von der kleineren Referenzkammer (300l Volumen) getrennt. Nach dem Boyle'schen Gesetz können aus den gemessenen Druckänderungen die Volumina berechnet werden ( $p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2$ ). Aus dem Körpervolumen und des Körpergewichts wurde die Dichte des Körpers bestimmt. Geringe Mengen an Luft gehorchen jedoch weiterhin isothermischen Bedingungen wie beispielsweise das Lungenvolumen oder die Luft nahe der Haut, den Haaren oder der Kleidung. Das Lungenvolumen wurde anhand der Formel von Crapo et al. geschätzt (Crapo et al. 1982). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es zwischen geschätzten und gemessenen Lungenvolumina in der berechneten FM keine Unterschiede gibt (McCrorry et al. 1998, Demerath et al. 2002, Fields et al. 2002). Der Proband durfte bis auf eine enganliegende Badekleidung sowie einer Bademütze nichts tragen. Die Luft nahe der Haut wurde mittels eines Oberflächenartifacts nach der Formel von DuBois in der weiteren Berechnung berücksichtigt (Du Bois & Du Bois 1989). Mit Hilfe der Formel von Siri, beschrieben bei Müller, wurde daraufhin die FM berechnet (Müller 2007):

$$\%BF = [4,95 / BD \text{ (kg/m}^3\text{)} - 4,500] * 100$$

[BF: body fat; Körperfett; BD: bone density; Körperdichte]

### 3.1.1.4 Dual-Röntgen-Absorptiometrie

Die eingesetzte DXA (Lunar iDXA™ GE Healthcare, USA) gilt als Goldstandardmethode in der Bestimmung der Körperzusammensetzung, benötigt jedoch hohe technische Expertise sowie ein Hinweis auf Strahlenbelastung (Vicente-Rodriguez et al. 2012). Details zur Messung sind in der SOP beschrieben (vgl. Anhang 6). Der Proband trug nur Unterwäsche und musste sämtliche Gegenstände aus Metall ablegen. Der gesamte Körper musste sich innerhalb des vorgegebenen Scanbereichs befinden. War der Proband zu breit, wurde er für einen halben Körperscan (Spiegelbild-Scan) positioniert und dieser anschließend gedoppelt. Für eine korrekte Messung musste sich hierzu die gesamte rechte Seite des Körpers, der gesamte Kopf sowie die Wirbelsäule innerhalb des Scanfensters befinden. Die bei der DXA verwendete Röntgenröhre emittiert Photonenstrahlen mit



hoher Geschwindigkeit zweier verschiedener Energien. Beim Durchdringen der Körpergewebe verliert die Röntgenstrahlung je nach Gewebeart unterschiedlich an Energie. Durch die gewebespezifische Abschwächung der Photonen kann der menschliche Körper in die drei Gewebetypen FFM, FM sowie BMC (bone mineral content; Knochenmasse) unterteilt werden (Müller 2007). Für die Berechnung der Parameter wurde die Gerätesoftware enCORE v16 (GE Healthcare, USA) verwendet. Die Muskelmasse wurde mit Hilfe der Schätzformel nach Kim et al. berechnet (Kim et al. 2002). Die Berechnung der StoRM erfolgte wie folgt:

$$\text{StoRM} = \text{FFM} - (\text{SMM} + \text{BMC}).$$

Neben der FFM wurde bei Fragestellung 2 analog zur englischen LBM die Magermasse (MM) berücksichtigt. Diese wurde wie folgt berechnet:

$$\text{MM} = \text{FFM} - \text{BMC}.$$

Ebenfalls anhand der Ergebnisse berechnet werden konnte die viszerale Fettmasse (VATM).

### 3.1.2 Blutdruck

Der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Ruhe-HF wurden ruhend in Sitzposition gemessen (Boso Carat Professional, Bosch und Sohn, Jungingen, Deutschland). Details zur Messung können in der SOP nachgelesen werden (vgl. Anhang 7). Gemessen wurde sowohl am linken als auch rechten Oberarm. Am Arm mit dem höheren Wert wurden nach jeweiligen Pausen von drei Minuten zwei weitere Messungen durchgeführt. Der niedrigste Messwert floss dann in die Auswertung ein.

### 3.1.3 Indirekte Kalorimetrie

Zur Minimierung von Störeinflüssen wurde im Vorfeld der REE-Messung auf das Einhalten folgender Voraussetzungen analog zu Compher et al. geachtet (Compher et al. 2006):

- Keine intensive sportliche Betätigung innerhalb der letzten 14 Stunden
- Kein Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Stunden
- Keine Aufnahme von Nahrung oder Getränken (außer Wasser) innerhalb der letzten 12 Stunden
- Beschränkung der körperlichen Aktivität am Morgen des Studientages auf ein Minimum

Die Raumtemperatur lag bei 22-24°C, die Luftfeuchtigkeit wurde konstant gehalten.

#### 3.1.3.1 Haubensystem

Der REE, EEpp, EEpe und der jeweils dazugehörige Respiratorische Quotient (RQ) wurden mittels des Haubensystems (Vmax Encore 29 n, SensorMedics BV, Bilthoven, Niederlande) gemessen. Details zur Messung sind in der SOP beschrieben (vgl. Anhang 8). Bei der eingesetzten Atemhaube wird dem Probanden über ein Einlassventil Frischluft zugeführt und die ausgeatmete Luft über ein Auslassventil

abgesaugt. Der Massenflusssensor wurde jeden Morgen vor Start der Messung kalibriert, die Analysatorkalibration noch zusätzlich vor jeder einzelnen Messung durchgeführt. Überdies wurden jeweils noch die anthropometrischen Daten (Alter, Größe und Gewicht) des Probanden eingetragen. Der Proband lag in einem bequemen Bett in einem speziellen Studienraum. Alle vorgegebenen Durchführungsrichtlinien von Compher et al. wurden eingehalten (Compher et al. 2006).

Jede Messung startete mit einer Eingewöhnungsphase an das Gerät sowie die Testbedingungen. Anschließend folgte die Messphase unter strikten Ruhebedingungen unter der Aufsicht durch speziell geschultes Personal. Bei REE-Messungen wurde eine Eingewöhnungszeit von 10 Minuten und anschließende Messungszeit von 20 Minuten eingehalten.

Der EE wurde anhand der alle 20 Sekunden gesammelten Werte für die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) und Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ) (beim REE Minute 10-30) mittels der Gleichung nach Weir berechnet (Weir 1949):

$$EE \text{ [kcal/Tag]} = (3,941 \cdot VO_2 \text{ [l/min]} + 1,106 \cdot VCO_2 \text{ [l/min]}) \cdot 1440 - 2,17 \cdot UN_2 \text{ [g/Tag]}$$

Basierend auf dem 24-Stunden-Sammelurin erfolgte die Berechnung der Stickstoffausscheidung ( $UN_2$ ) aus dem Urinvolumen und der Urinmenge. Der RQ errechnete sich aus der folgenden Gleichung (Compher et al. 2006):

$$RQ = VCO_2 / VO_2$$

Bei allen KarMeN- und ReMo-Probanden wurden die REE-Daten von Minute 10-30 nochmals kontrolliert. Die alle 20 Sekunden errechneten REE-Werte wurden wie folgt überprüft und ggf. verändert:

- ➔ Gesucht wird ein niedriger, möglichst gleichmäßiger Bereich für den REE (im besten Fall steady state) von möglichst langer Dauer
- ➔ Bei Messungen, die in einzelnen Bereichen deutliche Erhöhungen im REE aufzeigen kann dies auch durch Aufsummierung mehrerer kürzerer Bereiche erfolgen, in denen der REE-Wert gleichmäßig und auf möglichst konstantem Niveau liegt (gleichzeitig Mitorientierung am RQ)
- ➔ Rauslösen von extremen Ausreißern im gewählten Bereich (sowohl nach unten als auch nach oben)
- ➔ Bei Probanden mit größeren Schwankungen: relativ großer Bereich, damit sich die Schwankungen im Mittel rauskürzen und der Mittelwert relativ robust/aussagekräftig ist
- ➔ Bei unruhigen Probanden: Orientierung auch mit am RQ; in diesem Bereich zumindest ruhigere Atmung
- ➔ Bei Auffälligkeiten im REE, die durch Störquellen wie beispielsweise Lärmeinfluss oder ähnlichem entstanden sind, werden diese Bereiche nicht für die Auswertung herangezogen

Die korrigierten Werte für den REE gingen in die Analysen für die Fragestellungen 1, 2, 3 und 6 ein. Im Ergebnisteil zur Fragestellung 1 ist außerdem ein Vergleich der beiden Vorgehensweisen zur Berechnung des REE aufgezeigt.

Bei der Variabilitäts-Studie ging der errechnete Mittelwert für den REE von Minute 10-30 in die Analysen ein, um nicht anhand manueller Veränderungen Einfluss auf die Ergebnisse zu nehmen. Zur Bestimmung der intraindividuellen Variabilität wurde innerhalb dieser Studie der REE sowohl mit als auch ohne Stickstoffkorrektur berechnet. Die Berechnung des REE ohne individuelle Stickstoffkorrektur erfolgte anhand der identischen Formel nach Weir (Weir 1949), jedoch wurde für die Stickstoffausscheidung bei jedem Probanden ein Wert von 15 g/Tag angenommen.

In einem weiteren Schritt wurde der REE für die Kalibrationswerte des Massenflusssensors korrigiert. Zum einen wurde dies für den Mittelwert des Massenflusssensors anhand aller Messungen innerhalb der Studie berechnet, zum anderen für den Einzelwert bei der Kalibration des Massenflusssensors bei der jeweiligen Messung. Für die Stickstoffausscheidung wurde bei diesen Berechnungen für jeden Probanden ein Wert von 15 g/Tag angenommen.

#### Korrektur Massenflusssensor Mittelwert:

1/Kalibrationswert Inspiration (Mittelwert) \* VO<sub>2</sub>-Wert = VO<sub>2</sub>\_neu

1/Kalibrationswert Expiration (Mittelwert) \* VCO<sub>2</sub>-Wert = VCO<sub>2</sub>\_neu

$$\rightarrow EE \text{ [kcal/Tag]} = (3,94 * VO_{2\_neu} + 1,106 * VCO_{2\_neu}) * 1440 - 2,17 * 15$$

#### Korrektur Massenflusssensor Einzelwert:

1/Kalibrationswert Inspiration (Einzelwert) \* VO<sub>2</sub>-Wert = VO<sub>2</sub>\_neu

1/Kalibrationswert Expiration (Einzelwert) \* VCO<sub>2</sub>-Wert = VCO<sub>2</sub>\_neu

$$\rightarrow EE \text{ [kcal/Tag]} = (3,94 * VO_{2\_neu} + 1,106 * VCO_{2\_neu}) * 1440 - 2,17 * 15$$

Die intraindividuelle Variabilität des REE zwischen verschiedenen Messungen wurde anhand der REE-Werte von Studientag 1-5 (für die jeweiligen Berechnungsvorgehen) berechnet: (SD/MW) / 100. Um die intraindividuelle Variabilität des REE innerhalb einer Messung zu untersuchen, wurden die einzelnen 5-Minuten-Intervalle [MW (min 5-10) bis MW (min 25-30)] miteinander verglichen. Dazu wurden alle 5-Minuten-Intervalle aller Messungstage aller Probanden (insgesamt somit 110 Werte pro Messintervall) verwendet.

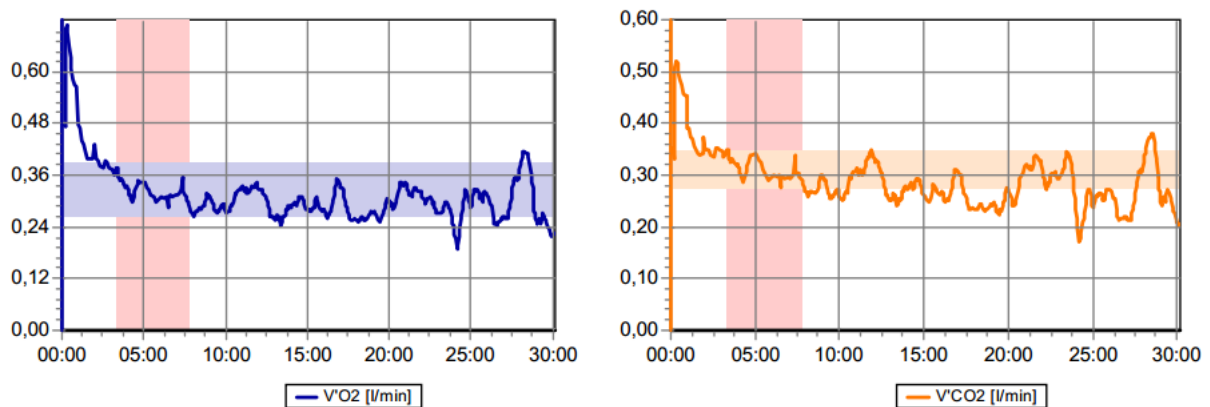
### **3.1.3.2 Maskensystem**

Die IK anhand des Maskensystems erfolgte anhand des stationären Ergospirometrie-Systems „MetaLyzor 3B“ von Cortex (Cortex Biophysik, Leipzig, Deutschland). Neben der morgendlichen Kalibration wurde zusätzlich vor jedem einzelnen Test eine Kalibration durch ein Standardvolumen (3L) durchgeführt. Der Austausch der Atemgase wird über eine dem Probanden genau angepasste

Atemmaske Atemzug für Atemzug aufgezeichnet. Die Turbine misst nach Herstellerangaben im Bereich von 0,05 bis 20 l/s und weist dabei eine Messungenauigkeit von  $\pm 2\%$  auf. Häufig zum Einsatz kommt das Maskensystem zur Messung des EE während körperlicher Aktivität.

Bei der durchgeführten Messung wurde darauf geachtet, dass es zu keinem automatischen Abbruch der Software während der insgesamt 30-minütigen Messung (10 Minuten Eingewöhnungsphase und 20 Minuten Messphase) kommt. Dazu wurden die Toleranzwerte eines Steady States auf eine minimale Abweichung gestellt. Dies waren für  $VCO_2$  3 %,  $VO_2$  5 % und für den RQ 2 %. Nach Beenden der Messung wurden die Werte für das Erreichen eines Steady States wieder auf die maximale Abweichung eingestellt ( $VCO_2$  12 %,  $VO_2$  20 %, RQ 10 %).

Die Auswertung erfolgte mit drei unterschiedlichen Verfahren. Beim ersten Verfahren wurde der REE anhand der RQ-basierten Formel nach Acheson (Acheson et al. 1988) automatisch durch die MetaSoft-Software (Cortex Biophysik, Leipzig, Deutschland) berechnet. Beim zweiten sowie dritten Verfahren erfolgte die Auswertung mittels der Weir-Formel (Weir 1949). Zum einen geschah dies automatisch durch MetaSoft, zum anderen wurde dies manuell mittels des Mittelwerts von Minute 10 bis 30 gebildet. Bei der automatischen Berechnung durch MetaSoft werden die Bereiche mit der geringsten Werteschwankung als Steady State-Bereich erkannt und für die Auswertung herangezogen (vgl. Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Software Ausgabe MetaSoft - Automatisch ermittelter Steady State Bereich (farbig markierter Bereich) in der  $VO_2$ - und  $VCO_2$ -Kurve

### 3.1.4 Spiroergometrie inklusive Laktatdiagnostik

Um die individuelle Leistungsfähigkeit zu bestimmen, wurden am Institut für Sport und Sportwissenschaft (IfSS) die Laktatstufentests inklusive Spiroergometrie zur Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) durchgeführt. Die Messungen fanden auf dem Ergometer statt, Kapillarblut wurde am Ohr entnommen und die Atemgase mittels des stationären Ergospirometrie-Systems „MetaLyzer 3B“ von Cortex (Cortex Biophysik, Leipzig, Deutschland) untersucht. Die Probanden trugen einen Polar T31-Pulsgurt (Polar Electro GmbH, Büttelborn,

Deutschland) zur kontinuierlichen Kontrolle und Protokollierung der HF. Gefahren wurde ein Stufentest mit Start bei 50 Watt und Steigerung des Widerstandes um 50 Watt alle drei Minuten (Männer) bzw. um 25 Watt alle zwei Minuten (Frauen) bis zur peripheren Erschöpfung. Zu Beginn des Tests durfte sich der Proband eine für sich angenehme Trittfrequenz im Bereich 60-90 Umdrehungen pro Minute wählen und musste diese während des gesamten Stufentest beibehalten. Anschließend wurde anhand der Sauerstoff- und Kohlendioxidkurven die IAS (Wattzahl, HF) bestimmt, die mittels Ergonizer (Ergonizer, Freiburg, Deutschland) ermittelten Laktatwerte dienen dabei zur Kontrolle.

### **3.1.5 Ergometer-Ausdauerstest**

Basierend auf der mittels des Stufentests berechneten Wattzahl wurde mit der individuell betrachtet identischen Belastung an der IAS auf dem Daum-Electronic-Ergometer ein 30-minütiger Ausdauerstest durchgeführt. Nach zwei-minütigem Einfahren bei 50 Watt musste der Proband bei analoger Trittfrequenz zum Stufentest die berechnete Wattzahl konstant durchfahren. Die Probanden trugen zur Kontrolle der Belastungs-HF einen Polar T31-Pulsgurt (Polar Electro GmbH, Büttelborn, Deutschland) und wurden bei Testdurchführung vom Studienleiter sowie der Studienärztin beaufsichtigt. Nach Beendigung der 30-minütigen Belastung wurde bei 50 Watt für eine Minute ausgefahren. Details zur Messung sind in der SOP beschrieben (vgl. Anhang 9).

### **3.1.6 Urin- und Plasmaproben**

Den Studienteilnehmenden wurde durch eine erfahrene Mitarbeiterin morgens im Nüchternzustand und je nach Studiendesign zu weiteren Messzeitpunkten in sitzender Position Blut aus einer Unterarmvene entnommen und nach einem festen Zeitplan weiterverarbeitet. Das Blut wurde in 9 mL EDTA Plasma-Röhren (S-Monovette, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) abgezogen und bis zur anschließenden Zentrifugation (4°C, 10 min, 1850g, CR 4.22, Jouan, Saint-Herblain, France) auf Eis gelagert. Zusätzlich wurden Serum-Proben (S-Monovette Z-gel, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) für klinische Biochemieanalysen gesammelt.

Wie bereits in einer vorherigen Untersuchung als gute Vorgehensweise bestätigt wurde das gesamte Probenmaterial für ein Tag bei -20 °C eingefroren und anschließend bis zur weiteren Analyse bei -196 °C kryokonserviert (Rist et al. 2013). Qualitätskontrollproben (QC-Proben) wurden anhand Plasma-Proben im Ruhezustand und 24h-Sammelurin-Proben erzeugt.

Je nach Studiendesign gaben die Probanden Spontanurinproben zu verschiedenen Messzeitpunkten ab. Der Spontanurin wurde in einem 100 ml Sammelbehälter mit Schraubverschluss (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany) gesammelt und bis zur weiteren Verarbeitung direkt auf Eis gelagert.

Urin wurde nach standardisierter Anleitung gekühlt über 24 Stunden gesammelt (24h-Sammelurin). Die Probanden erhielten zwei Sammelbehälter (2 Liter Volumen, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht,

Germany) und mussten diese während der 24 Stunden entweder im Kühlschrank oder beim Transport in speziellen Kühltaschen lagern. Die Urinsammlung über 24 Stunden diente der vollständigen Erfassung von Ausscheidungsprodukten in diesem Zeitraum und der Nivellierung von Schwankungen über den Tagesverlauf. Sie erhöht somit die Vergleichbarkeit der im Urin gemessenen Parameter. Das Urinvolumen wurde direkt nach Ankunft im Studienzentrum des MRI gemessen und dokumentiert. Die Vollständigkeit des Sammelurins wurde mit der hierfür eigens am MRI etablierten PABA-Methode (PABA: para-Aminobenzoesäure) mittels HPLC-UV (spektroskopische Detektion im ultravioletten Bereich) nach der Methode von Bingham et. al überprüft (Bingham&Cummings 1983). Urinproben wurden bei 1850g (4°C, 10 min) zentrifugiert und bei -196 °C bis zur weiteren Analyse gelagert.

### 3.1.7 Klinische Chemie

Die Untersuchung der klinischen Parameter im Blut und 24h-Sammelurin erfolgte in einem externen zertifizierten Labor (Medizinisches Versorgungszentrum Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR, Karlsruhe) nach analytischen Standardverfahren. Im Blut wurden folgende Parameter bestimmt: Blutbild (klein), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin gesamt, Kreatinin, Glucose, Gamma-GT, Harnsäure, TSH basal, Freies T3, Freies T4. Im Sammelurin wurden die Calcium-, Chlorid-, Kalium-, Natrium-, und Phosphatkonzentrationen gemessen.

Abgesehen davon wurden auch einige klinische Parameter im Labor des MRI bestimmt. Darunter fallen Kreatinin, Cortisol sowie C-Peptid aus den Spontanurinproben, Triglyceride, nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA), Glucose sowie Insulin aus dem Serum. Leptin- und Insulinkonzentrationen sowie die drei Myokine Irisin, Myostatin und Interleukin 6 (IL\_6) wurden darüber hinaus im Labor des MRI mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) analysiert.

Der HOMA-Index wurde mit folgender Formel aus der Nüchterninsulin- und der Nüchterngluosekonzentration berechnet (Matthews et al. 1985, Haymond 2003):

$$\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Nüchterngluose } (\text{mg/dl}) / 405$$

Zur Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurde die MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel verwendet. Unter Beachtung von Alter, Geschlecht und Herkunft wurde in der MDRD-Studie eine Formel für die geschätzte GFR (eGFR) basierend auf dem Serumkreatininwert entwickelt (Klahr 1989, Levey et al. 2006). Diese lautet:

$$\text{eGFR}(\text{ml/min}) = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \\ \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$$

Bei einigen Probanden konnten keine Insulin-, Bilirubin- und TSH basal-Konzentration gemessen werden. Bei diesen Probanden wurden die Werte entsprechend der Nachweisgrenze verwendet. Beim Insulin entsprach die Nachweisgrenze 1,76  $\mu\text{U/ml}$ , beim Bilirubin 0,146 mg/dl und bei der TSH basal-Konzentration 0,01  $\mu\text{U/ml}$ .

### 3.1.8 Metabolomics

Um eine möglichst große Bandbreite des menschlichen Metaboloms abdecken zu können, kamen unterschiedliche gerichtete sowie ungerichtete analytische Methoden zum Einsatz. Dieser Abschnitt liefert einen kurzen Überblick über die verschiedenen angewandten Methoden. Weitere Details zu den einzelnen Methoden sind in der Arbeit von Rist et al. beschrieben (Rist et al. 2017) und werden hier nicht aufgeführt, da der Autor die analytischen Methoden nicht selbst angewandt hat.

#### 3.1.8.1 NMR

Sowohl Plasma- als auch Urinproben wurden mit hochaufgelöster eindimensionaler  $^1\text{H}$ -NMR analysiert. Die Plasmaproben wurden bei 310 K an einem AVANCE II 600 MHz NMR-Spektrometer (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Germany), die Urinproben bei 300 K an einem Bruker 600 MHz-Spektrometer (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Germany) gemessen (Rist et al. 2013). Üblicherweise können dadurch organische Säuren, Aminosäuren, Amine, Zucker, Zuckeralkohole und weitere Metabolite identifiziert werden. Bevor die NMR-Daten ausgewertet wurden, musste zuerst eine Kontrolle der Daten stattfinden. Darunter fielen u. a. auch die Ausrichtung der Daten (Zentrierung) sowie die Kontrolle der QC-Proben (diese mussten übereinstimmen).

Mittels der gerichteten NMR-Analyse können die absoluten Konzentrationen einiger bekannter Metabolite gezielt bestimmt wird. Für die gerichtete Analyse wurden die 24h-Samelurin-Daten mit Chenomx NMR Suite 8.1 (Chenomx, Edmonton, Kanada) ausgewertet. Nach verschiedenen Vorversuchen konnte eine Auswahl von 51 Metaboliten getroffen werden, die bei den meisten oder allen Probanden im Urin vorkommen.

Mittels der ungerichteten NMR-Analyse können eine möglichst umfangreiche Anzahl von Metaboliten, bekannte aber auch unbekannte, erfasst werden. Dieser ungerichtete Ansatz ermöglicht eine relative Quantifizierung aller reproduzierbar erfassbaren Metaboliten. Die Analyse der NMR-Daten erfolgte mittels AMIX (v 3.9.14.) (Bruker, Rheinstetten, Germany). Dazu wurden die Plasmaspektren anhand des EDTA-Signals bei 2,58 referenziert, die Urinspektren auf eine einheitliche Frequenzachse heruntergebrochen. Anschließend wurden die Spektren graphisch in einzelne Bucketbereiche aufgeteilt, sodass ein Bucketbereich, wenn möglich nur ein Signal oder eine Gruppe von Signalen enthält und keine Peaks auf verschiedene Bucketbereiche aufgeteilt wurden. Im Falle

der Urindaten wurde noch eine Normalisierung auf Osmolalität durchgeführt. Die Identifizierung der Analyten erfolgte mit Chenomx NMR Suite 8.1 (Chenomx, Edmonton, Kanada).

Somit konnten alle Bucketbereiche entweder identifiziert oder als unspezifisch/unbekannt vermerkt werden. Unspezifisch kam zustande, da in manchen Bereichen des NMR-Signals verschiedene Metabolite im gleichen Bereich liegen und somit einzelne Peaks nicht einem dieser Metabolite zugeordnet werden können. Bei unbekanntem Analyten lag kein bekannter Metabolit in diesem Bereich des Signals.

### **3.1.8.2 LC-MS**

#### LC-MS Absolute IDQ™ p180 kit:

Acylcarnitine, Aminosäuren, biogene Amine, Phosphatidylcholine und Shingomyeline wurden anhand der LC-MS in den Plasmaproben mittels des Absolute IDQ™ p180 kit (Biocrates AG, Innsbruck, Österreich) bestimmt. Um diese Analyten bei allen Probanden messen zu können, kamen im Rahmen der KarMeN-Studie 5, bei der ReMo-Studie 3 solcher Platten zum Einsatz. Zur Korrektur möglicher Batch-Effekte zwischen den Platten wurde eine Datennormalisierung basierend auf den gepoolten QC-Proben, wie vom Hersteller beschrieben, durchgeführt. Details zur Probenpräparation und zum Messvorgang sind bei Romisch-Margl et al. beschrieben (Romisch-Margl et al. 2012), Details zu den Bestimmungen der einzelnen Metabolite in der Arbeit von Rist et al. (Rist et al. 2017).

#### Gerichtete LC-MS methylierter Aminoverbindungen:

Die gerichtete LC-MS-Methode zur Quantifizierung von sieben Aminoverbindungen im Plasma, darunter L-Carnitin, Cholin sowie Trimethylaminoxid (TMAO), wurde von Krüger et al. am MRI etabliert (Krüger et al. 2017). Dafür verwendet wurde ein ACQUITY UPLC H-Class System gekoppelt an ein Xevo TQD Triple Quadrupol-MS (beide von Waters, Eschborn, Germany). Weitere Details zur Messung werden in der Arbeit von Rist et al. beschrieben (Rist et al. 2017).

#### Gerichtete LC-MS von Gallensäuren

Die gerichtete Analyse 14 verschiedener Gallensäuren im Plasma wurde anhand des HPLC-Systems der Serie 1200 (Agilent, Waldbronn, Germany) gekoppelt an ein MS der Serie Q-Trap 3200 (AB Sciex, Darmstadt, Germany) durchgeführt. Die Proben wurden nach SPE-Verfahren vorbereitet und anschließend anhand der LC-MS mittels der negativen ESI- und MRM-Methode wie detailliert in Frommherz et al. aufgelistet (Frommherz et al. 2016), ausgewertet. Weitere Details zur Messung werden in der Arbeit von Rist et al. beschrieben (Rist et al. 2017).

### **3.1.8.3 (GC×)GC-MS**

Kern der zweidimensionalen GC×GC-MS Plattform ist ein Gaschromatograph, der mit einem Quadrupol Massenspektrometer gekoppelt ist (Shimadzu GCMS QP2010 Ultra). Die Injektion der Proben erfolgte mithilfe eines Kaltaufgabesystems (Optic-4, GL Sciences). Das Massenspektrometer



wurde mit der maximalen Scangeschwindigkeit (20000 u/s) betrieben, der Scanbereich umfasste den Massenbereich 60 - 550.

#### Ungerichtete GCxGC-MS von Plasma- und Urinproben:

Die ungerichtete Analyse von Urin- und Plasmaproben erfolgte nach der von Weinert et al. entwickelten Methode (Weinert et al. 2015). Die GCxGC-MS-Rohdaten wurden anhand der ungerichteten Ausrichtung mit am MRI entwickelten R-Modulen, wie bei Egert et al. beschrieben (Egert et al. 2015), verarbeitet. Abweichungen in der Signalintensität, d. h. während der vier- bis fünfwöchigen Messperiode auftretende Batch-Effekte wurden mittels regelmäßig injizierter QC-Proben korrigiert (Dunn et al. 2011, Kamleh et al. 2012, De Livera et al. 2015). Zur Reduktion der Matrixeffekte wurden die Urinproben in Bezug zur Osmolalität vor der Analyse verdünnt (Chetwynd et al. 2016). Zur Reduktion von Geräteverunreinigungen während der anhaltenden Messungen wurden die Plasmaproben mit Methanol sowie Methyl-tert-butylether bearbeitet (Matyash et al. 2008). Die Identifizierung wichtiger Substanzen aus den ungerichteten Analysen erfolgte anhand Vergleiche mit verschiedenen Datenbanken, wie bei Weinert et al. und Egert et al. beschrieben (Egert et al. 2015, Weinert et al. 2015). Mithilfe dieser Plattform kann eine Reihe von wichtigen Stoffklassen in biologischen Proben erfasst werden, darunter Aminosäuren, Amine, Zucker, Zuckeralkohole, organische Säuren, andere Polyole sowie diverse unbekannte Verbindungen.

#### Halb-gerichtete GC-MS von Zuckernanalyten im Urin:

Da manche Zuckernanalyte mittels des ungerichteten GC-GC-MS-Ansatzes nicht ausreichend genug aufgelöst werden können, jedoch eine wichtige Rolle im menschlichen Stoffwechsel spielen könnten, wurde eine ergänzende gerichtete GC-MS Zuckermethode für Urinproben entwickelt (Weinert et al. 2015). Für die Daten aus der halb-gerichteten GC-MS-Analyse von Zuckernanalyten im Urin wurde eine automatische Methode mittels der Postrun-Analyse von GCMSSolution (v 4.1.1.) durchgeführt. Durch den Ansatz einer Scan-Ionen-Beobachtung (SIM) wurde eine höhere Selektivität sowie Sensitivität erreicht. Weitere Details zur Messung sind bei Weinert et al. beschrieben (Weinert et al. 2015). Dieser Ansatz ermöglichte die Identifizierung weiterer 38 bekannter Zuckernanalyten, 17 unbekannter Zuckernanalyten sowie 11 Nicht-Zucker-Verbindungen.

#### Gerichtete GC-MS von Fettsäuren im Plasma

Die chromatografische Auftrennung von Fettsäuren im Plasma erfordert gewöhnlich die Anwendung spezieller polarer Säulen und kann daher nicht mittels eines Standards GCxGC-Säulenaufbaus durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde die Methode nach Ecker et al. inklusive der Verwendung der BPX90-Säule zur Bestimmung von Fettsäuremethylester (FAME) mit geringfügigen Änderungen verwendet (Ecker et al. 2012). Dadurch konnten 48 Fettsäuren im Plasma bestimmt werden.

Analyten mit einer detektierten Frequenz unter 75 % in den Studienproben wurden vor der statistischen Analyse aus der Datenmatrix gelöscht. Falls keine Nachweisgrenze (LOD) vorhanden war, wurden nicht erkannte Werte in den gerichteten Methoden durch Werte von 1/10 der Bestimmungsgrenze (LOQ), im Falle einer vorliegenden LOD durch 1/2 der (plattenbezogenen) LOD, ersetzt. In den ungerichteten MS-basierten Methoden wurden nicht erkannte Werte durch 1/2 der minimalen Intensität ersetzt.

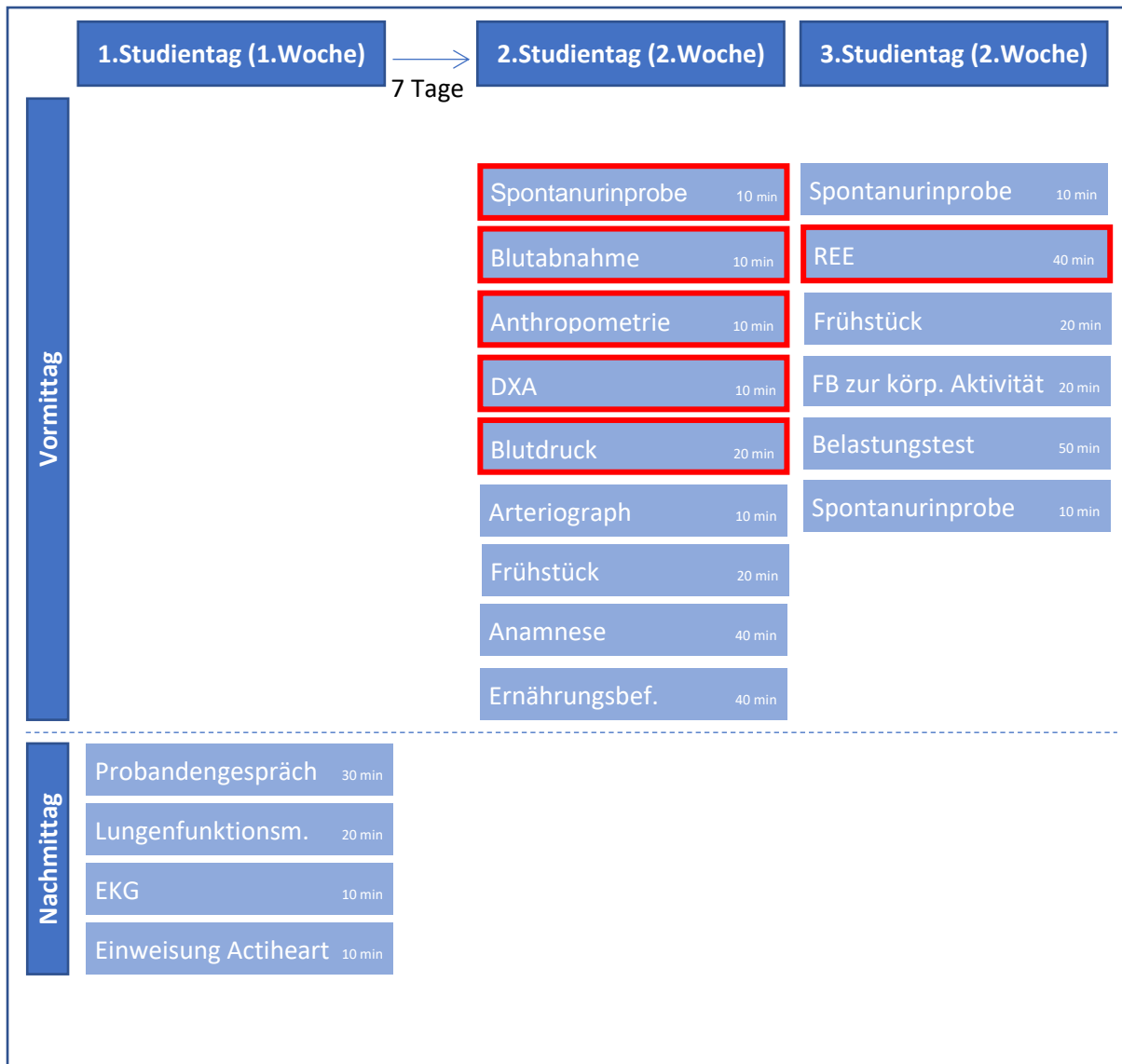
## **3.2 Studien**

### **3.2.1 KarMeN**

#### **3.2.1.1 Studiendesign**

Bei der „Karlsruhe Metabolomics and Nutrition“-Studie (KarMeN) handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der die Zusammenhänge zwischen den Lebensstilfaktoren Ernährung und Bewegung und dem Gesundheitszustand untersucht werden sollen. Die Studie wurde zwischen März 2012 und Juli 2013 im Studienzentrum des MRI durchgeführt.

Alle Studienteilnehmer kamen an 3 verschiedenen Tagen, ein Mal am Nachmittag und zwei Mal morgens im Nüchternzustand ans MRI und durchliefen einen einheitlichen Untersuchungsablauf, der folgende für unsere Fragestellungen entscheidende Messungen beinhaltete: Blutentnahme (BE), Abgabe Spontanurin, Abgabe 24-Stunden-Sammelurin, anthropometrische Messungen (Größe, Gewicht, TU), DXA-Messung, Blutdruckmessung sowie REE-Messung mittels Haubensystem (vgl. Abbildung 4). Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (F-2011-051) genehmigt und die Studie beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (Nr. DRKS 00004890). Die Genehmigung für die DXA-Messungen bei gesunden Probanden wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz erteilt (Z5-22462/2-2011-043). Alle Teilnehmenden wurden detailliert über den Studienablauf sowie die Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Detaillierte Informationen zur Studie sind in der Veröffentlichung von Bub et al. beschrieben (Bub et al. 2016).



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung des Studiendesigns der KarMeN-Studie mit den einzelnen Untersuchungen. Rot umrandet die Untersuchungen, die im Rahmen dieser Arbeit entscheidend für die Fragestellungen sind

### 3.2.1.2 Studienpopulation

301 gesunde Probanden, 172 Männer und 129 Frauen, im Alter von 18 – 80 Jahre, BMI 17,8 – 31,4 kg/m<sup>2</sup>, wurden in die Analysen aufgenommen. Die Rekrutierung von Probanden beinhaltete die direkte Kommunikation früherer Studienteilnehmer aus der Studienzentrums-Datenbank, verschiedene Anzeigen in lokalen Medien wie Zeitungen oder Radio, die Verteilung von Flyer sowie Mundpropaganda. Die wichtigsten Einschlusskriterien für die Rekrutierung waren:

- Gesunde Männer und Frauen
- BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>
- Mindestens 18 Jahre
- Nichtraucher

- Keine regelmäßige Medikation oder Supplementation
- Keine Frauen mit hormoneller Verhütung
- Keine schwangeren oder stillenden Frauen

Von anfänglich 450 Studieninteressierten blieben nach einem ersten Telefonscreening 330 mögliche Probanden übrig. Bei Erfüllung der Kriterien und bei weiterbestehendem Interesse an einer Studienteilnahme erfolgte eine medizinische Voruntersuchung inklusive Anamnese durch die Studienärztin im Studienzentrum des MRI. Einige Probanden wurden nach Überprüfung der Studienvoraussetzungen ausgeschlossen oder nahmen aus anderen Gründen nicht an der Studie teil. Besonders darauf geachtet wurde, dass keine akute oder chronische Erkrankung vorlag und die Probanden keine Medikamente einnahmen, die einen Einfluss auf die Körperzusammensetzung oder den Energiestoffwechsel haben könnten. Da die Phase des Menstruationszyklus einen Einfluss auf den Stoffwechsel hat (Wallace et al. 2010), wurden die Messungen bei Frauen in der Lutealphase durchgeführt. Frauen, die hormonelle Empfängnisverhütungsmittel (z. B. die Pille) einnahmen, wurden nicht zur Studie zugelassen, da die Einnahme von Hormonpräparaten einen signifikanten Einfluss auf verschiedene Aspekte des menschlichen Stoffwechsels haben (Wallace et al. 2010, Ruoppolo et al. 2014).

### **3.2.2 ReMo-Studie**

#### **3.2.2.1 Studiendesign**

Da in der KarMeN-Studie keine Adipösen, nur wenige junge Übergewichtige und aufgrund des Verbotes hormoneller Verhütungsmittel nur wenige junge Frauen teilgenommen hatten, wurden in der ReMo-Studie gezielt diese Zielgruppen untersucht. Das Augenmerk lag besonders auf jungen (<35 Jahre) und älteren Probanden (>60 Jahre), in gleichem Maße Männer und Frauen, um geschlechterunabhängige Aussagen sowohl für junge als auch ältere Probanden treffen und altersbedingte Unterschiede erkennen zu können. Die ReMo-Studie (Ruheenergieumsatz und Metabolom) ist ebenfalls eine Querschnittsstudie, die als Erweiterung zur KarMeN-Studie angesehen werden kann, bei der die Körperzusammensetzung, das humane Metabolom sowie der REE im Fokus stehen. Die Studie wurde zwischen Herbst 2015 und Sommer 2016 im Studienzentrum des MRI durchgeführt. Nach einer Vorbesprechung zur Klärung der Studienteilnahme fanden die Untersuchungen an einem weiteren Tag nach einheitlichem Ablauf statt. Alle Studienteilnehmer kamen morgens im Nüchternzustand mit ihrem gesammelten 24h-Sammelurin ans MRI und durchliefen einen einheitlichen Untersuchungsablauf, der folgende Messungen beinhaltete: BE, Abgabe Spontanurin, anthropometrische Messungen (Größe, Gewicht, TU, BIA, BOD POD, DXA), Blutdruckmessung sowie IK (REE). Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der

Landesärztekammer Baden-Württemberg (F-2014-096) genehmigt und die Studie beim DRKS registriert (Nr. DRKS 00007916). Die Genehmigung für die DXA-Messungen bei gesunden Probanden wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz erteilt (Z5-22462/2-2014-089). Alle Teilnehmenden wurden detailliert über den Studienablauf sowie die Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

### **3.2.2.2 Studienpopulation**

132 Probanden, 62 Männer und 70 Frauen, im Alter von 18 – 80 Jahre, BMI 18,5 – 53,8 kg/m<sup>2</sup>, wurden in die Analysen aufgenommen. Anfänglich hatten 135 Personen an der Studie teilgenommen, von denen 3 aus verschiedenen Gründen nicht in die Auswertung gingen. Bei der Rekrutierung zum Einsatz kamen u. a. die Datenbank des Studienzentrums mit Fokus auf Probanden mit einem BMI>30, verschiedene Aushänge, die Verteilung von Flyer in der Karlsruher Innenstadt und den verschiedenen Mensen der Hochschulen, die Vorstellung der Studie in unterschiedlichen Vorlesungen am KIT sowie die Kontaktaufnahme mit verschiedenen Arztpraxen um gezielt Patienten mit einem BMI>30 zu finden. Die wichtigsten Einschlusskriterien für die Rekrutierung waren:

- Gesunde Männer und Frauen
- Mindestens 18 Jahre
- Nichtraucher
- Keine regelmäßige Medikation oder Supplementation
- Keine schwangeren oder stillenden Frauen

Im Gegensatz zur KarMeN-Studie konnten junge Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel einnehmen, an der Studie teilnehmen. Außerdem wurden Probanden auch dann zur Studie zugelassen, wenn Sie Medikamente einnahmen, die jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die Körperzusammensetzung oder den Energiestoffwechsel haben.

### **3.2.2.3 Gesamtprobandenpool**

Aus den beiden Studien ReMo und KarMeN konnten insgesamt 430 Probanden in die gemeinsame Analyse eingeschlossen werden, 233 Männer und 197 Frauen, im Alter von 18 bis 80 Jahre, BMI 17,7 – 53,8 kg/m<sup>2</sup>. Von den insgesamt 433 Probanden, die an den beiden Studien teilnahmen, konnten drei Personen aufgrund fehlender Daten nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Auf der Basis des Gesamtprobandenpools liegen Daten von Probanden mit unterschiedlichster Fettmasse vor, anhand dessen Fragestellungen, die sich mit Unterschieden zwischen Normalgewichtigen und Adipösen sowie unterschiedlicher metabolischer Gesundheit bzw. Krankheit dieser Gruppen beschäftigen, beantwortet werden können.

Die Einteilung in Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas erfolgte nicht nach den BMI-Kriterien, sondern nach dem Körperfettanteil. Dafür wurde die Einteilung von Pasco et al. verwendet, da diese Arbeitsgruppe ein sehr großes Probandenkollektiv von knapp 2500 Männern und Frauen untersuchte, das unserem Studienkollektiv sehr ähnlich ist (Pasco et al. 2014) (vgl. Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Angewandte Klassifikation zur Einteilung in Normal-, Übergewicht und Adipositas (modifiziert nach (WHO 2000) und (Pasco et al. 2014))

	BMI	Körperfett (%)					
		Mann			Frau		
		18-39 J.	40-59 J.	60-80 J.	18-39 J.	40-59 J.	60-80 J.
<b>Nw</b>	<24,9	<20,8	<22,0	<23,2	<36,0	<36,4	<36,8
<b>Ow</b>	25-29,9	20,9-27,7	22,1-28,9	23,3-30,1	36,1-43,4	36,5-43,8	36,9-44,2
<b>Ob</b>	>30	≥27,8	≥29,0	≥30,2	≥43,5	≥43,9	≥44,3

BMI in kg/m<sup>2</sup>; J – Jahre; nw – Normalgewicht; ow – Übergewicht; ob – Adipositas

### 3.2.3 Variabilitäts-Studie

#### 3.2.3.1 Studiendesign

Bei der Voruntersuchung zur Studie wurde ein Ruhe-EKG zur Abklärung des Gesundheitszustandes, eine Probe-REE-Messung zur Kontrolle der Entspannungsfähigkeit sowie ein Laktatstufentest inklusive Spiroergometrie zur Bestimmung der IAS durchgeführt. Im Rahmen der Variabilitäts-Studie wurde an verschiedenen Tagen jeweils zur gleichen Uhrzeit (Studientag 1-5) der REE mit Hilfe des Haubensystems gemessen.

Am Studientag 2 wurde die Veränderung des EE nach definierter Nahrungsaufnahme untersucht, am Studientag 4 die Veränderung des EE nach definierter körperlicher Aktivität (Fahrradtest). An einem gesonderten Studientag wurde zur Bestimmung der Gerätevariabilität der REE zusätzlich noch mit dem Maskensystem bestimmt (vgl. Abbildung 5).

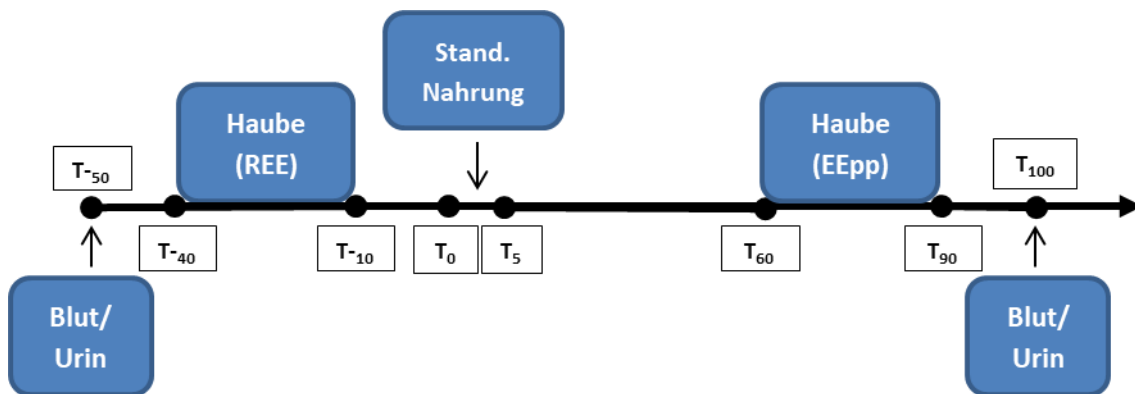
Am 1. Studientag wurde zudem Größe, Gewicht und TU gemessen, außerdem gaben die Probanden ihren 24h-Sammelurin ab. Das Studienprotokoll wurde in Verbindung mit dem der ReMo-Studie durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (F-2014-096) genehmigt und die Studie beim DRKS registriert (Nr. DRKS 00007916). Die Studie wurde zwischen Frühjahr 2015 und Herbst 2015 im Studienzentrum des MRI durchgeführt.

Voruntersuchung	1. Studientag	2. Studientag	3. Studientag	4. Studientag	5. Studientag	Extra Studientag
Ruhe-EKG	REE (HS)	REE (HS)	REE (HS)	REE (HS)	REE (HS)	REE (MS)
Probe-REE-Messung		Nahrungsaufnahme		Fahrradtest		
Laktatstufentest inkl. Spiroergometrie		EEpp (HS)		EEpe (HS)		

**Abbildung 5:** Schematische Darstellung des Studiendesigns der Variabilitäts-Studie. HS – Haubensystem; MS – Maskensystem

### Nahrungsinduzierte Thermogenese

Am Studientag 2 liegt der Fokus neben der REE-Messung mittels Haubensystem auf dem Vergleich des REE mit dem EE nach Nahrungsaufnahme (EEpp). Abbildung 6 zeigt den schematischen Ablauf der Messungen am 2. Studientag.



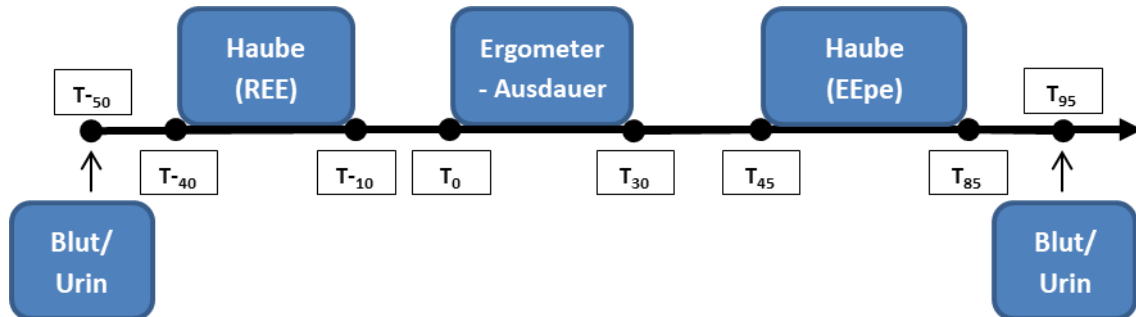
**Abbildung 6:** Schematische Darstellung des Studienablaufs am 2. Studientag der Variabilitäts-Studie

Morgens im Nüchternzustand gaben die Probanden eine Spontanurinprobe ab, Blut wurde abgenommen und der REE mittels Haubensystem gemessen. Anschließend erhielten die Probanden eine standardisierte Nahrungsaufnahme in Form einer Flüssignahrung (Fresubin energy DRINK). Aufgenommen wurden 50 % der Kalorien des REE, die Zusammensetzung der Nahrung war 15 % Eiweiß, 35 % Fett und 50 % Kohlenhydrate. Details zur standardisierten Nahrungsaufnahme sind in der SOP beschrieben (vgl. Anhang 10).

Die Stoppuhr zur Taktung des weiteren Vorgehens startete mit Beginn der Nahrungsaufnahme, die Aufnahme der Flüssignahrung musste innerhalb von maximal 5 Minuten erfolgen. Es folgte eine 50-minütige Ruhephase (min 5-55), in der die Probanden möglichst jegliche Art von körperlicher Betätigung vermeiden mussten. Die letzten 5 Minuten davon verbrachte der Proband bereits wieder auf der Liege für die EE-Messung (min 50-55). Minute 55 bis 60 diente dem Probanden als Eingewöhnungsphase an das Haubensystem, Minute 60 bis 90 wurde der EEpp gemessen. Exakt 10 Minuten nach Beendigung der EE-Messung (min 100) gaben die Probanden nochmals ihren Spontanurin ab und es wurde Blut abgenommen.

### Aktivitätsbezogener Energieumsatz

Am Studientag 4 liegt der Fokus auf dem Vergleich des REE mit dem EE nach körperlicher Aktivität. Abbildung 7 zeigt den schematischen Ablauf der Messungen am 4. Studientag.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Studienablaufs am 4. Studientag der Variabilitäts-Studie

Die Probanden gaben morgens im Nüchternzustand Blut und Spontanurin ab. Nach Beendigung der REE-Messung mittels des Haubensystems wurde der Ergometer-Ausdauer-Test (Fahrradtest) durchgeführt. Nach 2-minütigem Einfahren bei 50 Watt startete der eigentliche Test (Start Stoppuhr). Die anhand des Stufentests errechnete Wattzahl an der IAS musste für exakt 30 Minuten bei derselben Trittfrequenz wie im Stufentest gefahren werden. Der Studienleiter sowie die Studienärztin waren – zur Überwachung eines korrekten Ablaufs sowie zur Messung der HF und des Blutdrucks als Kontrollparameter alle drei Minuten – während der Belastung anwesend. Nach Beendigung der 30-minütigen Belastung wurde für 1 Minute bei 50 Watt ausgefahren (min 30-31). Weitere 4 Minuten hatte daraufhin der Proband Zeit um sich kurz abzusuchen, abzutrocknen und für die anschließende EE-Messung passend anzukleiden (min 31-35). In den kommenden 5 Minuten lag der Proband bereits auf der Liege für die EE-Messung um sich zu entspannen (min 35-40). Nach weiteren 5 Minuten als Eingewöhnungsphase (min 40-45) wurde der EEpe für 40 Minuten gemessen (min 45-85). Exakt 10 Minuten nach Beendigung der EE-Messung (min 95) gaben die Probanden nochmals ihren Spontanurin ab und es wurde Blut abgenommen.

Um den EE während der Erholungsphase nach sportlicher Aktivität zu interpretieren, wurde die Kurvenform des EE betrachtet. Die höchsten R<sup>2</sup>-Werte unter Beachtung aller Messpunkte des EE jede 20 Sekunden bei der Interpretation der Kurve ergaben sich durch die Annahme einer logarithmischen Funktion. Dadurch kann die berechnete Kurvenform des EEpe der einzelnen Probanden durch die Steigung und den relativen y-Achsenabschnitt beschrieben werden. Der relative y-Achsenabschnitt wird nicht prozentual, sondern durch die absolute Differenz zwischen dem EE-Wert nach der sportlichen Aktivität und dem REE-Wert dargestellt.



### Gerätevariabilität

Zur Bestimmung der Gerätevariabilität wurde der REE als Mittelwert von Minute 10-30 sowohl mit dem Haubensystem am MRI als auch dem Maskensystem am IfSS gemessen (vgl. Abbildung 5). Zusätzlich wurden beim Maskensystem drei unterschiedliche Auswerteverfahren im Hinblick auf die Variabilität des REE verglichen:

- Automatische Berechnung anhand der RQ-basierten Formel nach Acheson (Acheson et al. 1988)
- Automatische Berechnung anhand der Weir-Formel (Weir 1949)
- Manuelle Berechnung anhand der Weir-Formel (Weir 1949)

#### 3.2.3.2 Studienpopulation

Die in die Analyse eingeschlossenen 22 Probanden teilen sich auf in 12 Männer und 10 Frauen, im Alter von 18 – 29 Jahre, BMI 18,1 – 27,9 kg/m<sup>2</sup>. Die Rekrutierung von Studienteilnehmern erfolgte hauptsächlich am IfSS sowie über Freunde und Bekannte des Studienleiters. Das Probandenkollektiv sollte relativ homogen sein, d. h. alle Probanden mussten normal- bis leicht übergewichtig, zwischen 18 und 30 Jahren alt und sportlich aktiv sein. Weitere wichtige Einschlusskriterien für die Rekrutierung waren:

- Gesunde Männer und Frauen
- BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>
- Nichtraucher
- Keine regelmäßige Medikation oder Supplementation
- Keine akute oder chronische Erkrankung
- Keine schwangeren oder stillenden Frauen

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (F-2014-096) genehmigt und die Studie beim DRKS registriert (Nr. DRKS 00007916). Alle Teilnehmenden wurden detailliert über den Studienablauf sowie die Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

### 3.3 Statistik

Alle Daten in dieser Arbeit werden als Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Unterschiede und Zusammenhänge zwischen verschiedenen Gruppen werden als statistisch signifikant interpretiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % liegt ( $p \leq 0,05$ ).

## **Normalverteilung**

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte für jeden Parameter mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KST). Da dieser Test aber erst ab einer Stichprobengröße von  $n \geq 50$  tatsächlich aussagekräftig ist, wurde die Entscheidung, ob eine Normalverteilung vorliegt, bei kleineren Stichproben zusätzlich durch die Betrachtung der Schiefe und Kurtosis getroffen (Clauß et al. 1999, Mayer 2013). Liegen diese Werte im Intervall zwischen -3 und +3, wurde von einer Normalverteilung ausgegangen, obwohl diese laut KST nicht gegeben war.

### **3.3.1 Prüfung auf Zusammenhänge**

#### **3.3.1.1 Regressionen**

Lineare Regressionsmodelle wurden im Rahmen der Schätzmodelle des REE eingesetzt, um den Einfluss einzelner Determinanten sowie der Kombination aus Parametern der Körperzusammensetzung, verschiedener Stoffwechselfparameter sowie klinischer Parameter auf den REE zu überprüfen. (→Fragestellung 1)

Außerdem wurde ein lineares Regressionsmodell gerechnet, um den Zusammenhang zwischen den Messunterschieden in der FM zwischen BOD POD und DXA in Abhängigkeit von der absoluten FM darzustellen. (→Fragestellung 2)

Mit dem Ziel ein maximales  $R^2$  für die Schätzung des REE zu erreichen, erfolgte die schrittweise Regression für Probanden mit einem  $BMI > 30$  anhand der Parameter Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, TU, systolischer und diastolischer Blutdruck, HF, FM und FFM. (→Fragestellung 2)

Die statistische Analyse der Regressionsberechnungen erfolgte mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

#### **3.3.1.2 Korrelationen**

##### **Pearson, ICC und Spearman**

Mit der Pearson-Korrelation wurden Zusammenhänge zwischen den verschiedenen REE-Werten ermittelt, die anhand des Hauben- und Maskensystems bzw. verschiedener Auswerteverfahren berechnet wurden. Die Reliabilität der unterschiedlichen Geräte und Auswerteverfahren wurde mittels Intra-Klassen-Korrelation (ICC) berechnet. (→Fragestellung 4)

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen dem EEpp (Zielgröße) und den verschiedenen Plasma- und Urin-Analyten (Einflussgröße) zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Es ist nicht gesichert, dass die Konzentrationen aller Analyten einer Normalverteilung nach Logarithmieren folgen, der Korrelationskoeffizient ist jedoch gegenüber Ausreißern robust. Ein monotoner, jedoch nicht zwangsläufig linearer Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Parametern ist plausibel. (→Fragestellung 5)

Dieser Teil der statistischen Analyse erfolgte mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

### **Kendall-Korrelation**

Um den Einfluss einzelner einmalig gemessener Parameter wie der individuellen Leistungsfähigkeit oder verschiedener klinischer Parameter auf den EEpp sowie den EEpe zu untersuchen, wurde der Kendall'sche Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Diese Berechnungen wurden zum einen für alle Probanden gemeinsam, zum anderen getrennt für Männer und Frauen durchgeführt. Ebenfalls Kendall-Korrelationen wurden gerechnet um die Veränderungen in den klinischen Parametern in Bezug zu den unterschiedlichen Veränderungen des EEpp (%) sowie EEpe (%; Steigung, y-Achsenabschnitt) zu setzen. (→Fragestellungen 5 und 6)

Die statistische Analyse der Kendall-Korrelationen erfolgte mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

### **Kanonische-Korrelation**

Die kanonische Korrelationsanalyse wird zur Untersuchung von Assoziationen zwischen zweier Datenmatrizen von Variablen eingesetzt. Es dient der explorativen Aufdeckung gewisser Strukturen in den Daten. Die Zielgrößen in der Analyse waren der EEpp sowie EEpe (Steigung und y-Achsenabschnitt), die Einflussgrößen die Plasma- und Urin-Analyten. Um aufzuzeigen, inwieweit die unterschiedlichen Veränderungen in den Plasma- und Urin-Analyten nach sportlicher Aktivität bzw. Nahrungsaufnahme mit den individuell unterschiedlichen Veränderungen im EEpp und EEpe (Steigung und y-Achsenabschnitt) in Verbindung stehen, wurde die Analyse anhand der gestützten kanonischen Korrelation durchgeführt. Dadurch lässt sich die sonst singuläre Kovarianzmatrix invertieren. Außerdem kann die näherungsweise Normalverteilung der Analyten-Differenzen im Plasma und Urin nicht angenommen werden ( $n < 30$ ) und es ist nicht gesichert, dass die Konzentrationen aller Analyten einer Normalverteilung nach Logarithmieren folgen.

Dieser Teil der statistischen Analyse erfolgte mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) und der Software R (Version 3.2.2) mit dem R-Paket "CCA", Version 6.0 – 71. (→Fragestellungen 5 und 6)

### **Std.-Beta-Werte**

Vor Durchführung der Berechnung der Std.-Beta-Werte wurden die Testvoraussetzungen der Varianzhomogenität sowie der Normalverteilung überprüft. Bei Nichtvorliegen der Testvoraussetzungen wurden einzelne Ausreißer eliminiert und die Testvoraussetzungen anschließend nochmals überprüft. Für die Berechnungen der Einflussgröße der einzelnen Parameter sowie der Kombination aus mehreren Parametern auf den REE unabhängig des Einflusses von Alter und Geschlecht, wurde ein Grundmodell mit Alter und Geschlecht gebildet. Anschließend wurde der REE als Rollenvariable ausgewählt und Vorhersagewerte sowie studentisierte Residuen berechnet.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, mussten die VIF-Werte [ $VIF=1/(1-R^2)$ ]  $<4$  sein. Bei der Kombination aus mehreren Parametern wurden nur Kombinationen mit VIF-Werten  $<4$  berücksichtigt. Nach der geschlechterunabhängigen Betrachtung erfolgten die gleichen Berechnungen auch für Männer und Frauen getrennt. Die Analysen erfolgten mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). (→Fragestellung 1)

### **3.3.2 Prüfung auf Unterschiede**

#### **3.3.2.1 ANOVA**

Um zu überprüfen, ob sich die gemessenen Werte für die FM und FFM verschiedener Messmethoden sowie die geschätzten und gemessenen REE-Werte (aller Probanden, geschlechterspezifisch sowie getrennt nach BMI-Klassen) voneinander unterscheiden, wurde jeweils eine ANOVA gerechnet. (→Fragestellung 2)

Die Veränderungen während der EE-Messungen nach Nahrungsaufnahme bzw. körperlicher Aktivität werden anhand der 5-Minuten-Messintervalle betrachtet. Mittels einer ANOVA wird überprüft, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen 5-Minuten-Intervallen gibt. (→Fragestellungen 5 und 6)

Dieser Teil der statistischen Analyse erfolgte mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

#### **3.3.2.2 Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Test**

Um im Anschluss an die ANOVA die Einzelvergleiche zu überprüfen, wurden post-hoc-Tests durchgeführt. Dies geschah anhand Wilcoxon-Tests für jedes Paar, da nicht bei allen Parametern eine Normalverteilung vorlag. (→Fragestellung 2)

Lag keine Normalverteilung der Daten vor, diente zum Mittelwertvergleich einzelner Phänotyp-Gruppen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test. (→Fragestellung 8)

Um die Veränderung in den einzelnen Metaboliten zwischen den beiden Ruhezeitpunkten, zwischen Ruhe und nach der sportlichen Aktivität sowie zwischen Ruhe und nach der Nahrungsaufnahme zu untersuchen, wurden Wilcoxon-Tests gerechnet. (→Fragestellungen 5 und 6)

Diese Berechnungen erfolgten mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

#### **3.3.2.3 T-Test**

Für die Unterschiedsberechnung zwischen Männern und Frauen in der Darstellung der Basisdaten der Studienteilnehmenden wurden T-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet (Clauß et al. 1999, Bortz&Schuster 2010, Mayer 2013). (→alle Fragestellungen)

Um zu überprüfen, ob sich die beiden Berechnungsvorgehen für den REE unterscheiden (→Fragestellung 1) und ob zwischen den Variablen von gesunden und kranken sowie

normalgewichtigen und adipösen Personen signifikante Unterschiede bestehen, wurden jeweils T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. (→Fragestellung 8)

Die Unterschiedsprüfung zwischen den Mittelwerten der einzelnen Studientage sowie den REE-Werten der verschiedenen Geräte und Auswerteverfahren erfolgte mittels T-Tests für abhängige Stichproben. (→Fragestellungen 3 und 4)

Zur Überprüfung, ob sich die klinischen Parameter C-Peptid, Glucose, TG, Insulin, Kreatinin, Cortisol sowie NEFA zwischen Ruhe und nach der sportlichen Aktivität sowie zwischen Ruhe und nach der Nahrungsaufnahme signifikant voneinander unterscheiden, wurden T-Tests für abhängige Stichproben durchgeführt. (→Fragestellungen 5+6)

Die Berechnung der T-Tests erfolgte mit IBM SPSS 22.0 (International Business Machines, Armonk, New York).

#### **3.3.2.4 Steel-Verfahren**

Für den univariaten Vergleich der Metabolite zwischen den einzelnen Phänotyp-Gruppen kam ein robuster, multipler, zweiseitiger Test vom Typ „Vergleich gegen eine Kontrolle“, das sogenannte Steel-Verfahren zum Einsatz. Die Gruppe der metabolisch gesunden Normalgewichtigen (MHNW) diente dabei als Kontrollgruppe im Vergleich zur Gruppe MHO, MONW sowie metabolisch kranken Adipösen (MOO). Dieses Design hat hier den Vorteil einer etwas höheren Power, da die Gruppen MHO bzw. MONW mit 29 bzw. 27 Probanden für 231 Metaboliten recht klein sind ( $n \ll p$ ). (→Fragestellung 8)

Diese Analysen wurden mit SAS JMP 13.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) durchgeführt.

#### **3.3.3 Maschinelles Lernen**

Um ein Schätzmodell für den REE unter Einbeziehung aller Parameter, die einen Einfluss haben könnten, durchzuführen, wurde der REE anhand 33 verschiedener Parameter mittels des generalisierten linearen Modells net (glmnet)-Algorithmus geschätzt. (→Fragestellung 1)

Die Daten der verschiedenen analytischen Plattformen, darunter zählen im Plasma die Daten aus der NMR, klinischen Chemie, (GCx)GC-MS sowie LC-MS, im Urin die Daten aus der NMR, klinischen Chemie sowie (GCx)GC-MS, wurden in eine gemeinsame Datenmatrix integriert. Diese enthält damit für das KarMeN-Kollektiv mehr als 1000 Analyten der 301 Probanden.

Die Spalten der Datenmatrix wurden vor der Analyse Mittelwerts-zentriert und nach Standardabweichung skaliert. Diese Umwandlung führt zu einer einheitlichen Skalierung (Mittelwert = 0, SD = 1) für alle Analyten, damit diese zwischen den verschiedenen analytischen Plattformen vergleichbar sind. Würden die Rohdaten ohne vorherige Skalierung verwendet werden, würden den höchsten absoluten Werten mehr Bedeutung zukommen (Gromski et al. 2015).

Die resultierende Datenmatrix wurde getrennt für Plasma und Urin als Dateneingabe für drei verschiedene Vorhersagemodelle verwendet (Support-Vektor-Maschine (SVM) mit linearem Systemkern, glmnet und Partial Least Squares (PLS)). Die Vorhersagekraft dieser Modelle ist abhängig von modellspezifischen Hyperparametern, die optimiert werden müssen. Beispielsweise verwendet SVM einen Optimierungsparameter  $C$ , der den optimalen Mittelweg zwischen der Entscheidungsfunktion und dem Trainingsvektor finden soll. Beim glmnet werden die Parameter  $\alpha$  und  $\lambda$ , beim PLS die Anzahl der Komponenten abgestimmt. Um den optimalen Wert für den Hyperparameter zu finden, wurde eine Rastersuche in Verbindung mit einer verschachtelten 5x10-fachen Kreuzvalidierung angewandt (Hochrein et al. 2012). Der Durchschnitt der resultierenden 50 Werte aus der Kreuzvalidierung wurde im finalen Modell verwendet. Bei Verwendung der Modelle für kontinuierliche Vorhersagen wurde der mittlere quadratische Fehler (RMSE) sowie das  $R^2$  für die Vorhersageleistung berechnet.

Neben den kontinuierlichen Vorhersagen wurden bei allen drei eingesetzten Algorithmen jeweils Klassifizierungsprotokolle durchgeführt, um auf der Basis eines Trainingsdatensatzes die Klassenzugehörigkeit einer Person, die nicht im Trainingsdatensatz enthalten ist, zu bestimmen. In diesem Fall wurden die Klassen als Tertile definiert (niedrigstes, mittleres sowie höchstes Tertil). Die Tertile des REE bzw. MM wurden in den Vorhersagemodellen als abhängige Variablen betrachtet. Anhand der Datenmatrix versuchen die verschiedenen Algorithmen Probanden zum höchsten oder niedrigsten Tertil des REE bzw. der MM einzuordnen. Bei der Verwendung der Modelle zur Vorhersage des kategorial betrachteten REE bzw. MM sowie des Geschlechts, wurden die Klassifizierungsgenauigkeiten in Prozent bestimmt.

Abschließend wird ein Ranking der 20 wichtigsten Analyten im Metabolitenmuster des REE, der MM sowie des Geschlechts erstellt. Dafür werden den Analyten für jeden Algorithmus Ränge gemäß ihrer Gewichtung in der Vorhersage zugeteilt. Die Ränge der drei Algorithmen werden gemittelt und die Analyten nach ihrem mittleren Rang sortiert. (→Fragestellung 7)

Die statistischen Analysen zum maschinellen Lernen erfolgten mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) und der Software R (Version 3.2.2) mit dem R-Paket "Caret", Version 6.0 – 71.

### 3.3.4 PLS-Diskriminanzanalyse

Für den multivariaten Vergleich der Metabolite zwischen verschiedenen Gruppen wurde das multivariate Verfahren der PLS-Diskriminanzanalyse (PLS-DA) durchgeführt. Dieses versucht durch Raumtransformation eine gute Darstellung von Merkmalen, in unserem Fall der verschiedenen Phänotyp-Gruppen, zu erreichen. Die einzelnen Subgruppen MHNW, MHO, MONW und MOO wurden als abhängige Variablen berücksichtigt, die verschiedenen Metaboliten als unabhängige Variablen. Als Skalierungsart wurde „Mittelwert zentrieren“ ausgewählt. (→Fragestellung 8)

Die Analysen zur PLS-DA erfolgten mit Simca 13.0 (Statorius Stedim, Malmö, Schweden).

### **3.3.5 Korrektur für multiples Testen**

Eine sehr gebräuchliche, jedoch konservative Methode ist die Bonferroni-Korrektur. Anschließend an die Gruppenvergleiche mittels Wilcoxon kam die Bonferroni-Korrektur zum Einsatz, mit dessen Hilfe die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Vergleichen neutralisiert werden kann. Bei der Bonferroni-Korrektur wird das Signifikanzlevel dadurch verändert, dass das Signifikanzlevel durch die Anzahl an durchgeführten Tests geteilt wird. Dieses Verfahren ist angemessen, da die Metabolite unabhängig voneinander sind (Rosner 2011). (→Fragestellungen 5, 6 und 8)

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Ergebnisteil werden die Ergebnisse der einzelnen Fragestellungen getrennt dargestellt.

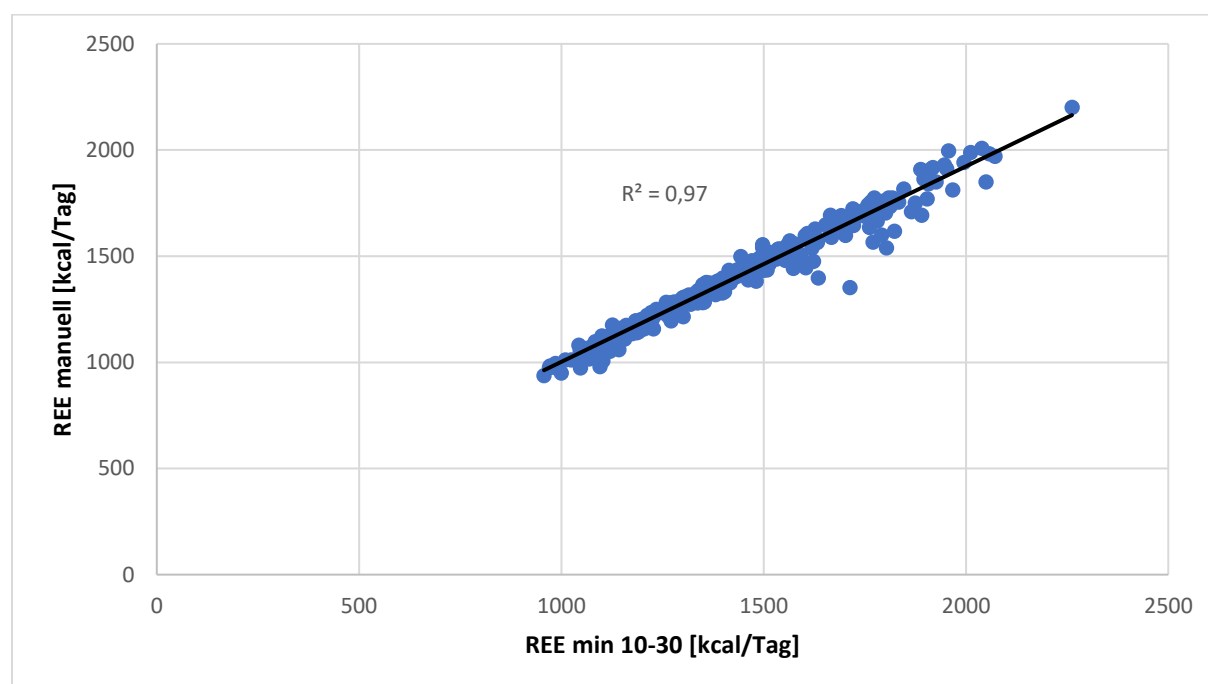
### 4.1 Fragestellung 1: Determinanten des REE

Die Basisdaten der Teilnehmenden der KarMeN-Studie sowie ausgewählte anthropometrische und physiologische Parameter sind in Tabelle 9 aufgelistet.

**Tabelle 9:** Basisdaten der Teilnehmenden der KarMeN-Studie

	Männer [n=172]	Frauen [n=129]	Gesamt [n=301]
Alter [Jahre]	44.4 ± 17.9	51.7 ± 15.0	47.5 ± 17.1*
Größe [cm]	180.1 ± 7.2	166.8 ± 6.5	174.4 ± 9.5*
Gewicht [kg]	79.2 ± 10.2	64.4 ± 8.3	72.9 ± 11.9*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.4 ± 2.7	23.2 ± 2.9	23.9 ± 2.9*
FFM [kg]	61.2 ± 6.9	42.6 ± 3.9	53.2 ± 10.9*
FM [kg]	18.6 ± 6.7	22.0 ± 6.7	20.1 ± 6.9*
Körperfett [%]	22.9 ± 6.4	33.5 ± 6.7	27.4 ± 8.4*
REE [kcal/Tag]	1574 ± 191	1194 ± 127	1411 ± 251*
Taillenumfang [cm]	87.8 ± 8.9	79.1 ± 8.3	84.1 ± 9.7*
Systolischer Blutdruck [mmHg]	128.3 ± 14.1	120.7 ± 18.1	125.1 ± 16.3*
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	84.8 ± 10.6	83.8 ± 12.4	84.4 ± 11.4

MW ± SD. \* = p < 0.001 (T-test) zwischen Männer und Frauen



**Abbildung 8:** Vergleich der Berechnung des REE anhand min 10-30 mit manueller Korrektur der Daten



Die ursprüngliche Berechnung des REE anhand der Minute 10-30 ergab einen Wert von  $1444 \pm 268$  kcal/Tag. Nach der manuellen Korrektur der REE-Werte sank dieser um durchschnittlich 33 kcal auf 1411 kcal/Tag. Die Unterschiede zwischen den beiden Berechnungsvorgehen waren nicht signifikant. Je nach Kurvenverlauf sank beim Großteil der Probanden der REE durch die Korrektur, bei einigen Probanden erhöhte sich dieser jedoch auch. Maximale Veränderungen lagen bei +57 kcal bzw. -361 kcal. Die lineare Regression zwischen den beiden Werten ergab ein  $R^2$  von 0,97, die ICC eine absolute Übereinstimmung von 0,99 (vgl. Abbildung 8).

Für die Schätzung des REE wurden im ersten Schritt alle Parameter berücksichtigt, die einen Einfluss auf den REE haben könnten. Anschließend konzentriert sich die Analyse auf die wichtigsten einfach zu bestimmenden Determinanten und analysiert, ob es einen bedeutsamen Abfall in der Erklärungsrate des REE gibt. Es folgt die Analyse einzelner Determinanten und wird der Frage nachgegangen, ob durch die alleinige Betrachtung der FFM als wichtigsten Einflussfaktor des REE eine ausreichende Erklärung des REE möglich ist.

Im umfassenden Vorhersagemodell (glmnet) des REE wurde die Kombination von insgesamt 33 verschiedenen anthropometrischen, physiologischen und klinischen Parametern berücksichtigt (vgl. Anhang 1). In diesem Modell wurde nicht der Einfluss einzelner Determinanten, sondern die Kombination der unterschiedlichen Faktoren analysiert. Die beste Schätzformel durch Kombinieren aller möglichen Faktoren ergibt ein  $R^2$  von 0,822. Als wichtigster Parameter in das Vorhersagemodell wirkt die FFM (skalierter Wert: 353,04), gefolgt vom Alter (-83,82) und dem BMI (52,50). Die unterschiedlichen Vorzeichen geben lediglich die Richtung des Einflusses des jeweiligen Parameters wieder, entscheidend für die Stärke des Einflusses ist der Betrag der Zahl. Als nächste Einflussfaktoren (alle mit einer Skalierung  $>10$ ) folgen mit sinkender Wertigkeit: LDL-Cholesterin, Ruhe-HF, systolischer Blutdruck, Glucose, Hämoglobin, Laktat-Dehydrogenase, Interleukin-6, Geschlecht, freies T4 und freies T3. Insgesamt sind es damit 13 Faktoren, die einen Einfluss mit einer Skalierung  $>10$  aufweisen, weitere 2 haben eine Skalierung  $>1$  und weitere 5 eine Skalierung  $>0$ . Eine Übersicht über alle Faktoren sowie die Ergebnisübersicht des Vorhersagemodells sind im Anhang 1.

Im Alltag ist die Bestimmung von klinischen und verschiedenen physiologischen Parametern nicht möglich. Daher wird im Rahmen der linearen Regression geprüft, ob es unter Berücksichtigung einfach zu bestimmender Parameter einen bedeutsamen Abfall in der Erklärungsrate des REE gibt. Mit Hilfe der Parameter Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, TU, FFM und FM% können etwa 79 % der REE-Varianz erklärt werden ( $R^2=0,79$ ). Dies ist die dazugehörige Berechnungsformel:

$$\text{REE [kcal/Tag]} = 851,4 - 2,81 \cdot \text{Größe [m]} + 1,301 \cdot \text{Gewicht [kg]} + 3,45 \cdot \text{BMI [kg/m}^2] + 0,874 \cdot \text{TU [cm]} + 17,53 \cdot \text{FFM [kg]} + 0,703 \cdot \text{FM\% [\%]} - 2,823 \cdot \text{Alter [Jahre]} - 46,02 \cdot \text{Geschlecht [1=männlich; 2=weiblich]}.$$

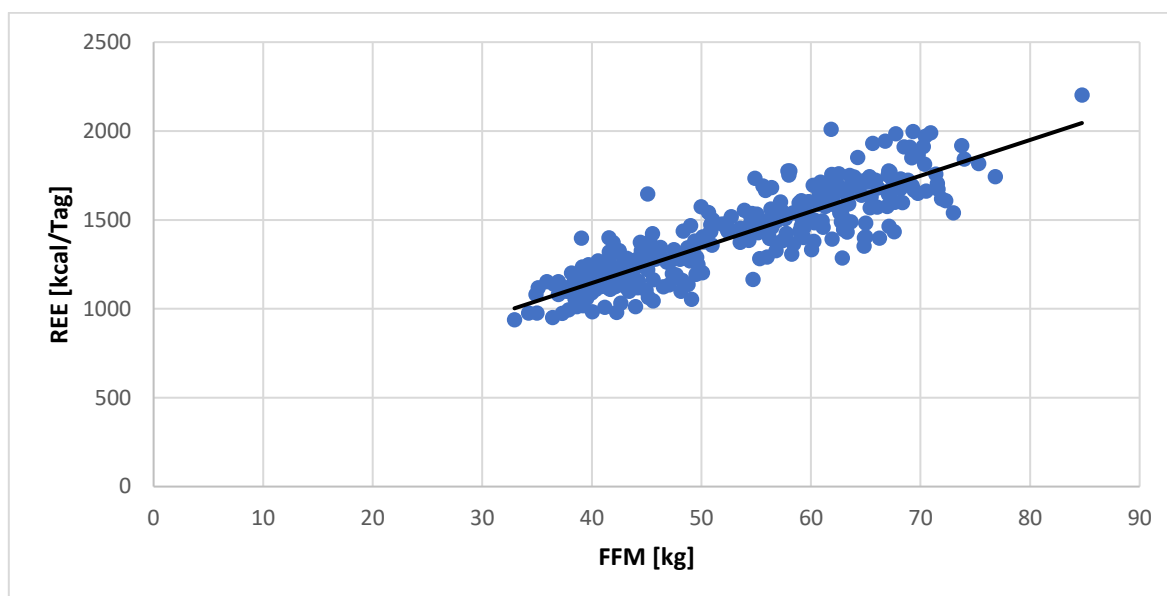
Wird die FFM anhand der DXA in ihre Bestandteile BMC, SMM und Restmasse unterteilt, erhöht sich die Varianzaufklärung des REE (inklusive der Parameter Alter, Größe und Geschlecht) nicht ( $R^2=0,79$ ).

Werden nur die FFM, FM, Alter, Größe und Geschlecht verwendet erhält man ebenfalls eine Vorhersagegenauigkeit des REE von 79 %.

Kann die Körperzusammensetzung nur mittels einer Körperwaage bestimmt werden, verringert sich die Vorhersagegenauigkeit des REE leicht auf 74 % (Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht).

Es folgt die Analyse einzelner Determinanten und es wird der Frage nachgegangen, ob durch die alleinige Betrachtung der FFM als wichtigster Einflussfaktor des REE eine ausreichende Erklärung des REE möglich ist. Die lineare Regression des REE ausschließlich unter Berücksichtigung der FFM ergibt eine Vorhersagegenauigkeit von 77 %. Die dazugehörige Formel für die Schätzung des REE lautet wie folgt:  $\text{REE [kcal/Tag]} = 21,92 \cdot \text{FFM [kg]} + 277,0$

Abbildung 9 verdeutlicht die hohe Übereinstimmung zwischen der FFM und dem REE bei den KarMeN-Probanden.



**Abbildung 9:** Darstellung des REE in Abhängigkeit von der FFM getrennt nach Geschlecht

Neben der FFM zeigt auch die SMM eine hohe Varianzaufklärung des REE bei isolierter Betrachtung ( $R^2=0,73$ ).  $R^2$ -Werte von mehr als 0,5 ergeben sich außerdem bei Berücksichtigung der StoRM, der BMC, dem Gewicht bzw. der Größe. Ein weitaus geringerer  $R^2$ -Wert in der Varianzaufklärung des REE ergibt sich beim Alter, die FM betrachtet als einzelner Faktor steht in keinem Zusammenhang ( $R^2=0,01$ ) mit dem REE. Bei den klinischen Parametern stechen lediglich Kreatinin ( $R^2=0,25$ ) und Leptin ( $R^2=0,17$ ) heraus. Alle weiteren möglichen Einflussfaktoren haben  $R^2$ -Werte von 0,06 oder geringer und somit lediglich einen geringen bzw. keinen Einfluss auf den REE (vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Darstellung der verschiedenen Einflussfaktoren auf den REE (einzeln betrachtet)

	Einflussfaktor	R <sup>2</sup> -Wert
Allgemeine Faktoren	FFM	0,77
	SMM	0,73
	StoRM	0,60
	BMC	0,57
	Gewicht	0,55
	Größe	0,52
	Alter	0,14
	FM	0,01
Klinische Parameter	Kreatinin	0,25
	Leptin	0,17
	T3	0,06
	Ruhe-HF	0,04
	BP systolisch	0,03
	T4	0,01
	TG	0,01
	Insulin	0,01
	BP diastolisch	0,00

BP – Blutdruck

Da Alter und Geschlecht nicht nur einen Einfluss auf den REE, sondern auch auf die Einflussfaktoren des REE haben könnte, wird in den folgenden Berechnungen überprüft, ob die verschiedenen Parameter unabhängig von Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die Schätzung des REE haben. Das berechnete R<sup>2</sup> in den beiden folgenden Tabelle 11 und Tabelle 12 beinhaltet dabei auch Alter und Geschlecht.

**Tabelle 11:** Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung auf den REE unabhängig von Alter und Geschlecht

Parameter	Gesamt			Männlich			Weiblich		
	N	Std.-Beta	R <sup>2</sup>	N	Std.-Beta	R <sup>2</sup>	N	Std.-Beta	R <sup>2</sup>
<b>FFM+FM</b>	299	0,74;0,10	0,799	171	0,59;0,18	0,566	128	0,60;0,21	0,477
<b>FFM+FM%</b>	299	0,78;0,14	0,795	171	0,62;0,19	0,542	128	0,66;0,20	0,472
<b>FFM</b>	301	0,78	0,780	172	0,63	0,531	129	0,63	0,395
<b>SMM</b>	299	0,77	0,787	171	0,63	0,523	128	0,63	0,421
<b>StoRM</b>	301	0,61	0,745	172	0,56	0,461	129	0,53	0,285
<b>Gewicht</b>	299	0,45	0,761	170	0,57	0,483	129	0,56	0,333
<b>BMC</b>	300	0,37	0,682	171	0,36	0,295	129	0,42	0,166
<b>FM</b>	300	0,22	0,670	171	0,33	0,264	129	0,37	0,154
<b>FM%</b>	300	0,11	0,632	171	0,14 (n.s.)	0,186	129	0,15 (n.s.)	0,055

R<sup>2</sup> beinhaltet Alter und Geschlecht; Std.-Beta ist unabhängig von Alter und Geschlecht

**Tabelle 12** Klinische Einflussfaktoren auf den REE unabhängig von Alter und Geschlecht

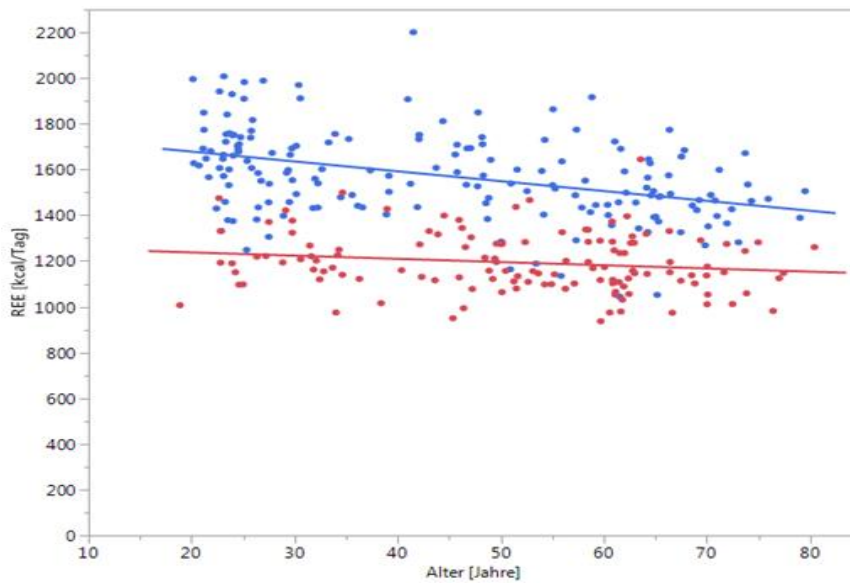
Parameter	Gesamt			Männlich			p	Weiblich			
	N	Std.-Beta	R <sup>2</sup>	N	Std.-Beta	R <sup>2</sup>		N	Std.-Beta	R <sup>2</sup>	p
<b>BP sys</b>	299	0,15	0,667	171	0,35	0,258	<0,0001	128	-	0,052	n.s.
<b>BP dias</b>	299	0,13	0,657	171	0,27	0,229	0,0008	128	-	0,048	n.s.
<b>T3</b>	299	0,08	0,639	171	0,16	0,200	0,0276	128	-	0,033	n.s.
<b>HF</b>	299	0,07	0,636	171	-	0,182	n.s.	128	-	0,048	n.s.
<b>Insulin</b>	299	0,07	0,635	171	-	0,185	n.s.	128	-	0,040	n.s.
<b>Leptin</b>	299	-	0,636	171	-	0,183	n.s.	128	-	0,056	n.s.
<b>Kreatinin</b>	298	-	0,634	170	-	0,178	n.s.	128	-	0,033	n.s.
<b>TG</b>	299	-	0,634	171	-	0,176	n.s.	128	-	0,061	n.s.
<b>T4</b>	299	-	0,632	171	-	0,179	n.s.	128	-	0,036	n.s.

R<sup>2</sup> beinhaltet auch Alter und Geschlecht; Std.-Beta ist unabhängig von Alter und Geschlecht; Signifikanzprüfung bei den Frauen gilt bereits für die Varianzanalyse; bei den Männern und bei der Gesamtgruppe wurde lediglich der Parameter nicht signifikant

Tabelle 11 verdeutlicht, dass die Kombination aus der FFM und FM (FM%) unabhängig von Alter und Geschlecht der größte Einflussfaktor auf den REE ist (in Kombination das höchste Std.-Beta). Bei Betrachtung von alleinigen Faktoren unabhängig von Alter und Geschlecht hat die FFM den größten Einfluss (Std.-Beta von 0,78). Ein ähnlich hohes Ergebnis ergibt die SMM. Werden Männer bzw. Frauen getrennt voneinander analysiert, ergeben sich zwar deutlich geringere Std.-Beta-Werte, die Kombination aus FFM und FM bzw. die alleinige FFM oder SMM sind dennoch die höchsten Einflussfaktoren auf den REE. Bei Betrachtung der klinischen Parameter zeigen unabhängig von Alter und Geschlecht der systolische Blutdruck, der diastolische Blutdruck, T3, die Ruhe-HF und Insulin einen signifikanten Einfluss auf den REE (vgl. Tabelle 12).

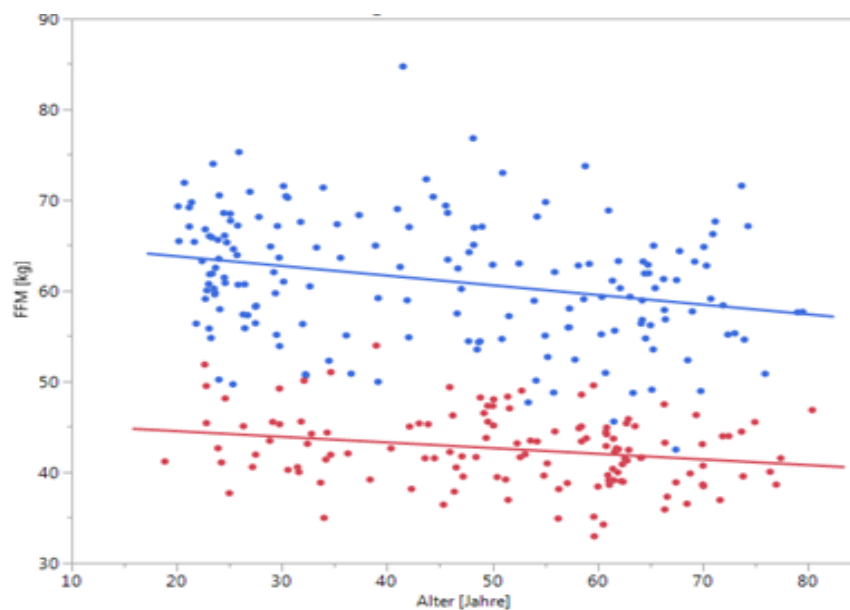
Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die FM in Kombination mit der FFM zwar signifikant zur Aufklärung des REE beiträgt, jedoch für die Schätzung des REE keine entscheidende Rolle spielt. Die FFM bzw. SMM sind die mit Abstand wichtigsten Einflussfaktoren in der Erklärung des REE.

Abgesehen von der FFM als zentrale Determinante des REE soll im Folgenden auch ein Augenmerk auf die beiden Einflussfaktoren Alter und Geschlecht geworfen werden. Der REE und damit verbunden auch die FFM als wichtigste Determinante sind bei Männern deutlich höher als bei Frauen (vgl. Abbildung 10 + Abbildung 11). In der nachfolgenden Abbildung ist die Veränderung des REE mit Zunahme des Alters abgebildet. Unabhängig vom Geschlecht sinkt der REE signifikant mit steigendem Alter, dieser Rückgang ist bei Männern deutlich stärker ausgeprägt als bei Frauen (vgl. Abbildung 10).

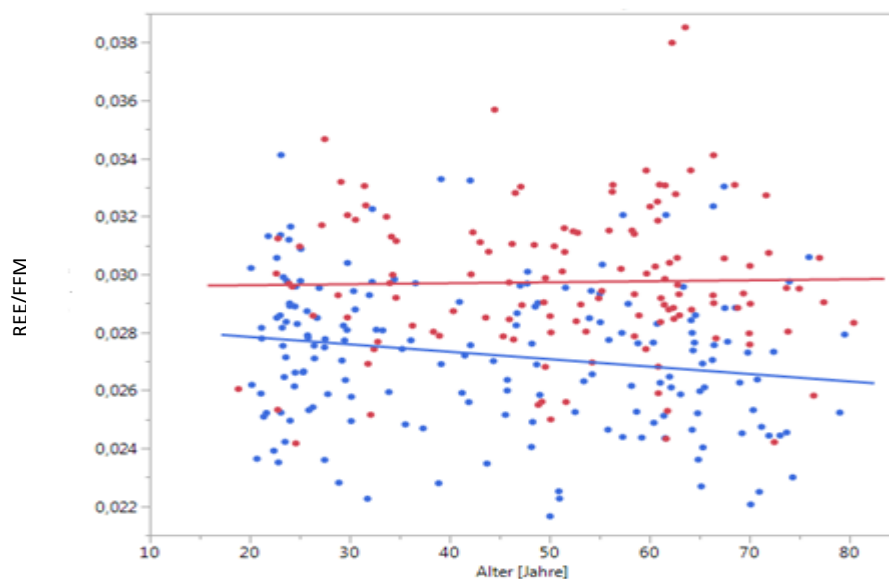


**Abbildung 10:** Veränderung des REE der KarMeN-Probanden mit Zunahme des Alters getrennt dargestellt für Männer und Frauen. Blau – Männer; Rot – Frauen

Bei Betrachtung der FFM zeigt sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ein signifikanter Rückgang mit höherem Alter (vgl. Abbildung 11). Trotz des ähnlich starken Rückgangs der FFM bei den Frauen, verringert sich der REE bei Frauen nicht in gleichem Maße mit steigendem Alter. Eine mögliche Erklärung dafür zeigt sich bei Betrachtung der Stoffwechselrate (REE/FFM) (vgl. Abbildung 12). Diese sinkt bei Männern mit Zunahme des Alters ( $p=0,015$ ; Std.-Beta=-0,185), bei den Frauen gibt es keine signifikante Veränderung mit steigendem Alter. Zudem zeigt sich gesamt betrachtet ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p<0,0001$ ).



**Abbildung 11:** Veränderung der FFM der KarMeN-Probanden mit Zunahme des Alters getrennt dargestellt für Männer und Frauen. Blau – Männer; Rot – Frauen



**Abbildung 12** Veränderung der Stoffwechselrate REE/FFM der KarMeN-Probanden mit Zunahme des Alters getrennt dargestellt für Männer und Frauen. Blau – Männer; Rot – Frauen

## 4.2 Fragestellung 2: Methodenvergleich zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und Schätzung des REE

Die Basisdaten der Teilnehmenden der ReMo-Studie sowie ausgewählte anthropometrische und klinische Parameter sind in Tabelle 13 aufgelistet. Die Probandengruppe besteht hauptsächlich aus Adipösen (N=84), einigen Übergewichtigen (N=41) und wenigen jungen normalgewichtigen Frauen (N=7).

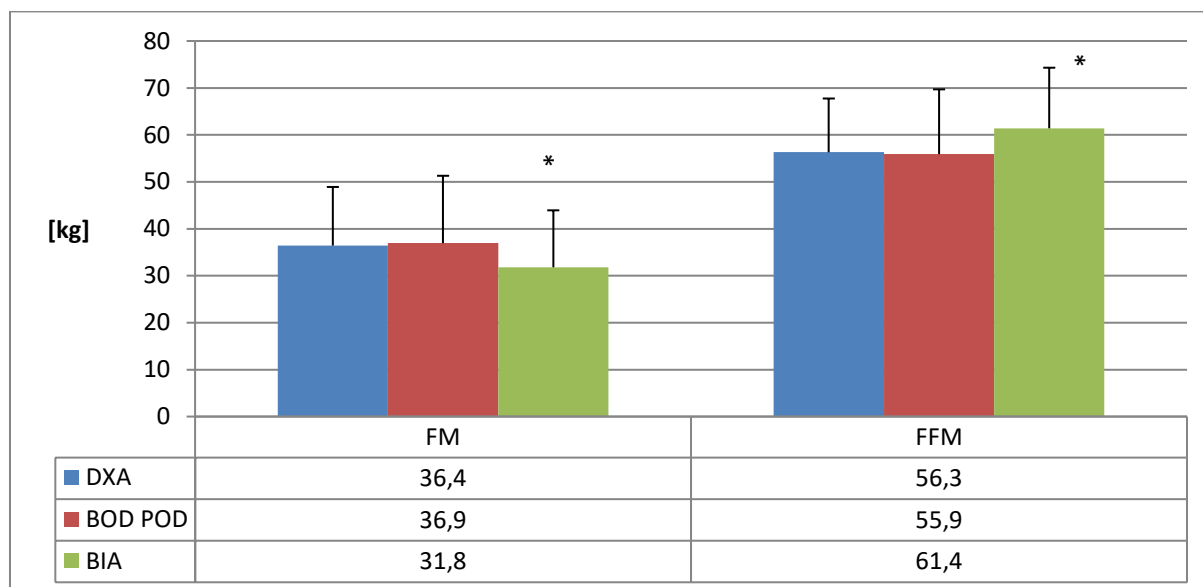
**Tabelle 13:** Basisdaten der Teilnehmenden der ReMo-Studie

	Männer [N=62]	Frauen [N=70]	Gesamt [N=132]
Alter [Jahre]	45.8 ± 20.7	42.5 ± 21.6	44.0 ± 21.3
Größe [cm]	177.6 ± 7.7	165.9 ± 6.2	171.4 ± 9.1*
Gewicht [kg]	100.7 ± 13.6	86.6 ± 20.1	93.2 ± 18.8*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31.9 ± 3.7	31.4 ± 7.1	31.7 ± 5.8
REE [kcal/Tag]	1853 ± 273	1490 ± 236	1661 ± 312*
RQ	0.88 ± 0.08	0.85 ± 0.05	0.87 ± 0.07
Taillenumfang [cm]	108.2 ± 18.1	96.3 ± 15.2	101.8 ± 17.4*
Systolischer Blutdruck [mmHg]	133.6 ± 21.6	122.5 ± 12.8	127.7 ± 18.0*
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	82.5 ± 13.6	79.7 ± 9.0	81.0 ± 11.4
Ruhe-HF [min <sup>-1</sup> ]	58.5 ± 10.7	65.9 ± 10.4	65.9 ± 10.4*

MW ± SD. \*= p<0.001 (T-test) zwischen Männer und Frauen

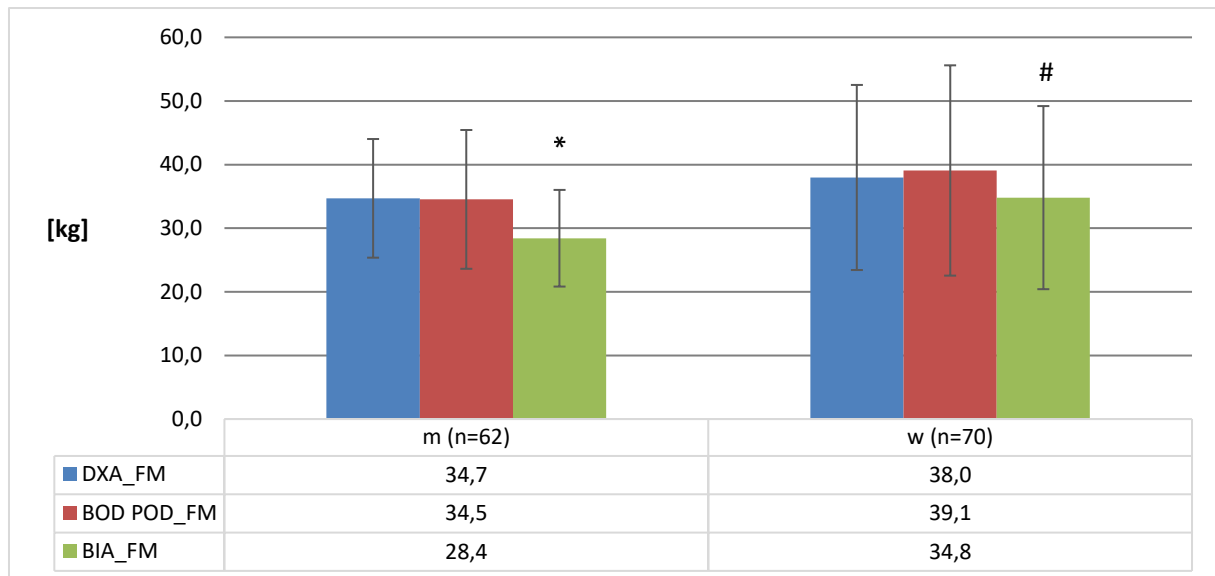
Abbildung 13 zeigt den Methodenvergleich von DXA, BOD POD und BIA hinsichtlich der Bestimmung der Körperzusammensetzung. Abgebildet sind jeweils die FM sowie die FFM gemessen mit der

jeweiligen Methodik. Die BIA unterschätzt sowohl im Vergleich zum BOD POD als auch zur DXA signifikant die FM im Mittel um ca. 5 kg. Die FFM dementsprechend wird anhand der BIA signifikant im Mittel um ca. 5 kg überschätzt. Analog dazu verhält sich auch die FM%, die ebenfalls anhand der BIA durchschnittlich um 5 % im Vergleich zum BOD POD als auch zur DXA signifikant ( $p < 0,0001$ ) unterschätzt wird. Die Ergebnisse des BOD POD zur FM sowie zur FFM unterscheiden sich nicht signifikant von denen der DXA und zeigen hohe Übereinstimmungen ( $ICC = 0,99$ ).



**Abbildung 13:** Ergebnisübersicht zur FM und FFM aller 132 Probanden gemessen mit DXA, BOD POD und BIA (MW  $\pm$  SD). \*= $p < 0,001$  zwischen der BIA und BOD POD bzw. DXA.

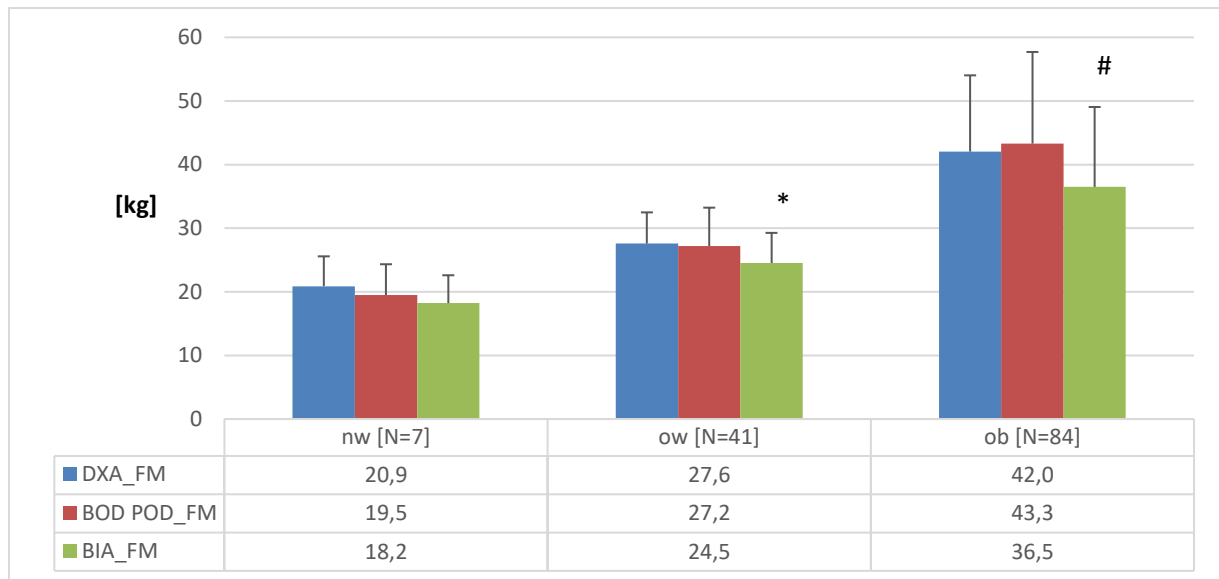
Im weiteren Schritt werden die Ergebnisse geschlechterspezifisch betrachtet. Abbildung 14 zeigt, dass bei den Männern die berechnete FM (analog dazu auch die FM%) anhand der BIA signifikant geringer ist als die mittels BOD POD bzw. DXA gemessene FM. Bei den Frauen ist die Unterschätzung der FM anhand der BIA nur im Vergleich zum BOD POD signifikant, der Unterschied zur DXA ist gerade nicht signifikant ( $p = 0,064$ ). Zwischen der BOD POD- und DXA-Messung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der FM, die hohen ICC-Werte (m:  $r = 0,98$ ; w:  $r = 0,99$ ) deuten auf hohe Übereinstimmungen zwischen den beiden Messgeräten.



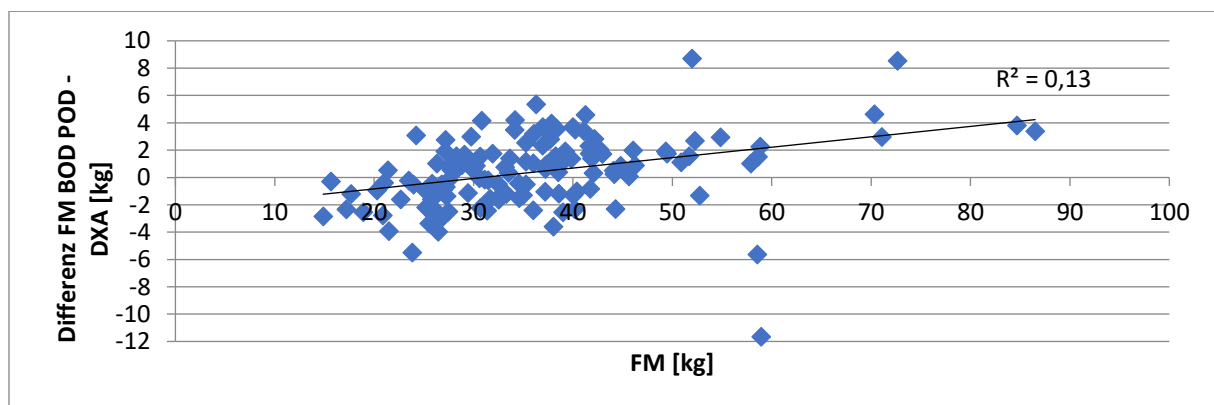
**Abbildung 14:** Geschlechterspezifische Ergebnisübersicht zur FM gemessen mittels DXA, BOD POD und BIA (MW  $\pm$  SD). \*= $p < 0,001$  zwischen der BIA und BOD POD bzw. DXA; #= $p < 0,05$  zwischen dem BOD POD und der BIA.

Bei Betrachtung der Ergebnisse getrennt nach BMI-Klassen (vgl. Abbildung 15) zeigt sich, dass die BIA die FM unabhängig vom BMI unterschätzt, die Stärke der Unterschätzung nimmt mit zunehmenden BMI zu. Bei normalgewichtigen Personen ist die Unterschätzung nicht signifikant (N=7!), bei Übergewichtigen im Mittel mit ca. 3 kg signifikant und bei Adipösen mit durchschnittlich 6-7 kg ebenfalls signifikant. Außerdem zeigen sich leichte Differenzen zwischen dem BOD POD und der DXA abhängig vom BMI. Bei normalgewichtigen Personen unterschätzt der BOD POD die FM tendenziell, mit zunehmenden BMI ändert sich dies bis hin zu einer leichten Überschätzung der FM bei adipösen Personen (alle Ergebnisse zwischen BOD POD und DXA nicht signifikant). Dieser Trend wird durch Abbildung 16 gestärkt, bei der die Differenzen in der Berechnung der FM zwischen dem BOD POD und der DXA abhängig von der Höhe der FM aufgetragen sind ( $R^2=0,13$ ). Auffällig sind zwei Probanden, bei denen die DXA entgegen dem Trend trotz höherer FM die FM deutlich höher misst als mittels BOD POD.





**Abbildung 15:** BMI-Klassenspezifische Ergebnisübersicht zur FM gemessen mittels DXA, BOD POD und BIA (MW  $\pm$  SD). \*= $p < 0,05$  zwischen der BIA und BOD POD bzw. DXA; #= $p < 0,0001$  zwischen der BIA und BOD POD bzw. DXA.



**Abbildung 16:** FM-abhängige Darstellung der Differenzen bei der Messung der FM zwischen BOD POD und DXA.

### Ergebnisvergleich tatsächlicher REE-Wert (IK) mit den geschätzten REE-Werten

Im weiteren Verlauf wird betrachtet, inwieweit sich die Unterschiede bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels der verschiedenen Messmethoden auf die Schätzung des REE auswirken.

Für die Probanden der ReMo-Studie mit einem BMI < 30 wurde der REE anhand der KarMeN-Formel

$$\text{REE} = (21,92 * \text{FFM [kg]} + 277)$$

und den Ergebnissen aus der Messung der Körperzusammensetzung mittels BIA, BOD POD bzw. DXA geschätzt.

Da die KarMeN-Schätzformel nur für Probanden bis zu einem BMI von 30 validiert wurde, musste für die Probanden der ReMo-Studie mit einem BMI > 30 eine andere Schätzformel zum Einsatz kommen. Diese wurde für die ReMo-Probanden mit einem BMI > 30 anhand aller Parameter, die im Rahmen der

ReMo-Studie erhoben wurde, errechnet. Berücksichtigte Parameter waren demnach: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, TU, systolischer und diastolischer Blutdruck, HF, FM + FFM (DXA). Etwa 86 % der Varianz des REE können mittels der folgenden Formel erklärt werden:

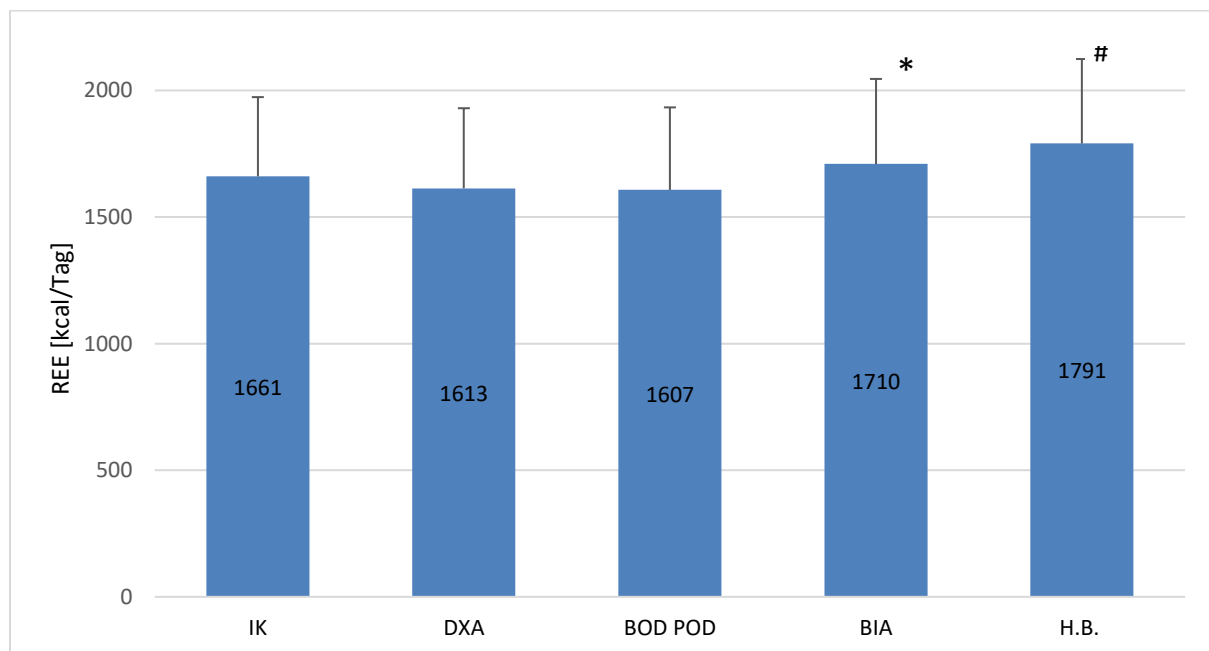
$$\text{REE [kcal/Tag]}: -4,13 \cdot \text{Alter} + 5,18 \cdot \text{FM} + 22,60 \cdot \text{FFM} + 383,1.$$

Für die Probanden der ReMo-Studie mit einem BMI>30 wurde der REE anhand dieser Schätzformel und den Ergebnissen aus der Messung der Körperzusammensetzung mittels BIA, BOD POD bzw. DXA geschätzt.

Außerdem zum Vergleich mit herangezogen wurde die weit verbreitete und oft gebräuchliche Schätzformel nach Harris-Benedict, die nur die Parameter Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe berücksichtigt (Harris&Benedict 1918):

$$\text{Für Männer: REE [kcal/Tag]} = 66,5 + (13,7 \cdot \text{Gewicht [kg]}) + (5,0 \cdot \text{Größe [cm]}) - (6,8 \cdot \text{Alter [Jahre]})$$

$$\text{Für Frauen: REE [kcal/Tag]} = 655 + (9,6 \cdot \text{Gewicht [kg]}) + (1,8 \cdot \text{Größe [cm]}) - (4,7 \cdot \text{Alter [Jahre]})$$

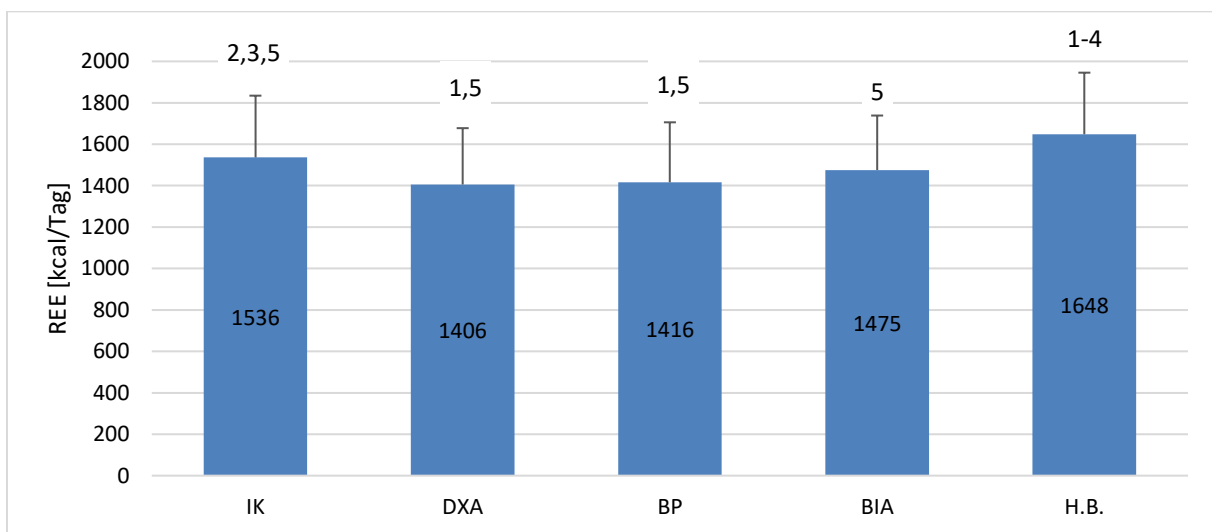


**Abbildung 17:** Ergebnisübersicht des REE der ReMo-Probanden (n=132) mittels der verschiedenen Messmethoden bzw. Schätzformeln. Angezeigt ist jeweils der Mittelwert  $\pm$  SD. \*= $p < 0,05$  zwischen BIA und BOD POD sowie BIA und DXA; #= $p < 0,05$  zwischen H.B. IK, H.B. und BOD POD sowie H.B. und DXA.

Beim Vergleich des gemessenen REE mittels der IK mit den Schätzungen anhand der drei Methoden zur Körperzusammensetzung sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar (vgl. Abbildung 17). Wird eine Schätzung des REE mit den Ergebnissen der DXA- oder BOD POD-Messung durchgeführt, kommt es zu einer leichten Unterschätzung (ca. 50 kcal/Tag im Schnitt), bei einer Schätzung anhand der BIA-Ergebnisse zu einer leichten Überschätzung des REE (durchschnittlich ca. 50 kcal/Tag). Die REE-Ergebnisse anhand der BIA-Messung sind signifikant höher als die der DXA- und BOD POD-Messung. Zu einer signifikanten Überschätzung des REE im Vergleich zur IK, zur DXA sowie zum BOD

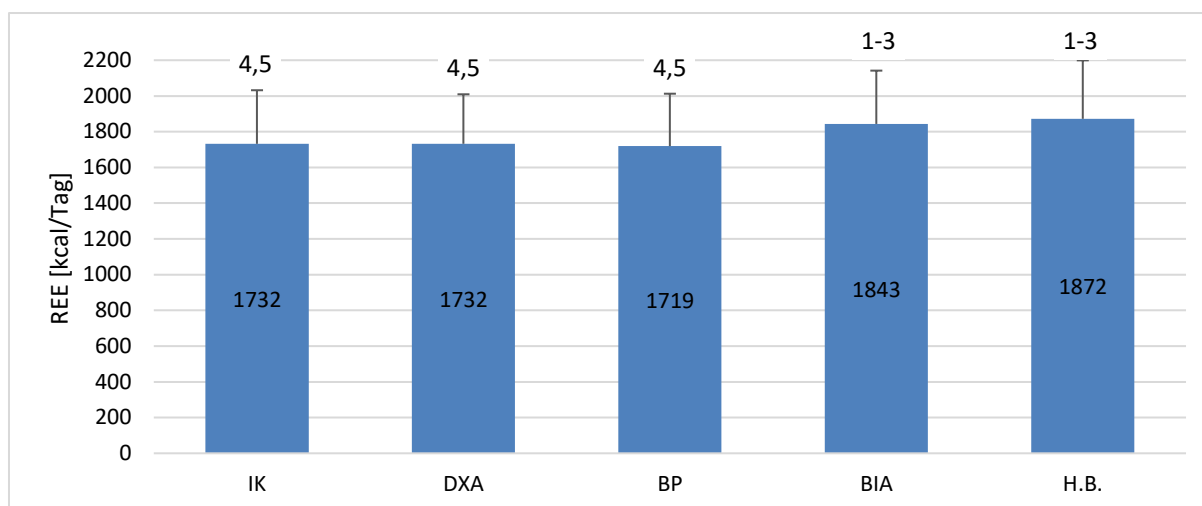
POD führt die Harris-Benedict-Formel. Die Korrelationsergebnisse sowie Ergebnisse der ICC sind in Anhang 2 abgebildet.

Im weiteren Schritt werden die Ergebnisse aufgetrennt für BMI<30 und BMI>30 betrachtet. Bei den Normalgewichtigen und Übergewichtigen der ReMo-Studie (n=48) führt die Schätzung des REE anhand der DXA bzw. des BOD POD zu einer signifikanten Unterschätzung des tatsächlich mit der IK gemessenen REE. Die Schätzung des REE mit Hilfe der Harris-Benedict-Formel resultiert in einer signifikanten Überschätzung des REE um durchschnittlich mehr als 100 kcal/Tag im Vergleich zur IK. Im Vergleich zu den Schätzungen anhand der Messmethoden zur Körperzusammensetzung ist die Überschätzung noch deutlicher. Alle Ergebnisse der ReMo-Probanden mit einem BMI<30 sind in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18:** Ergebnisübersicht REE aller ReMo-Probanden mit einem BMI<30 (n=48) mittels der verschiedenen Messmethoden bzw. Schätzformeln. Angezeigt ist jeweils der Mittelwert  $\pm$  SD. Mittels der Zahlen werden signifikante Unterschiede  $p < 0,05$  angezeigt. 1 zur IK; 2 zur DXA; 3 zum BOD POD; 4 zur BIA; 5 zur H.B.-Formel.

Bei den Adipösen (n=84) kommt es durch die Anwendung der Harris-Benedict-Formel ebenfalls zu einer signifikanten Überschätzung des REE im Vergleich zum tatsächlichen REE ( $R^2$  aus der ICC: 0,797), zur DXA sowie zum BOD POD – in diesem Fall von durchschnittlich 140 kcal/Tag. Auch die BIA-Schätzwerte des REE liegen signifikant um mehr als 100 kcal/Tag über den Werten der IK ( $R^2$  aus der ICC: 0,834) sowie der Messmethoden der Körperzusammensetzung. Zwischen den geschätzten Werten aus der DXA- und BOD POD-Messung und dem tatsächlich gemessenen REE-Wert gibt es keine signifikanten Unterschiede ( $R^2$  aus der ICC: 0,916-0,920). Alle Ergebnisse der ReMo-Probanden mit einem BMI>30 sind in Abbildung 19 dargestellt.



**Abbildung 19:** Ergebnisübersicht des REE aller ReMo-Probanden mit einem BMI>30 (n=84) mittels der verschiedenen Messmethoden bzw. Schätzformeln. Angezeigt ist jeweils der Mittelwert  $\pm$  SD. Mittels der Zahlen werden signifikante Unterschiede  $p<0,05$  angezeigt. 1 zur IK; 2 zur DXA; 3 zum BOD POD; 4 zur BIA; 5 zur H.B.-Formel.

### 4.3 Fragestellung 3: Variabilität des REE

Die Basisdaten der Teilnehmenden der Variabilitäts-Studie sowie ausgewählte anthropometrische Parameter sind in Tabelle 14 aufgelistet.

**Tabelle 14** Basisdaten der Teilnehmenden der Variabilitäts-Studie

	Männer [n=12]	Frauen [n=10]	Gesamt [n=22]
Alter [Jahre]	24,7 $\pm$ 2,5	25,0 $\pm$ 3,5	24,9 $\pm$ 3,0
Größe [cm]	181,0 $\pm$ 6,1	169,7 $\pm$ 5,7	175,9 $\pm$ 8,2*
Gewicht [kg]	78,8 $\pm$ 8,6	63,9 $\pm$ 5,4	72,0 $\pm$ 10,5*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,0 $\pm$ 2,0	22,2 $\pm$ 2,0	23,2 $\pm$ 2,2
Taillenumfang [cm]	82,6 $\pm$ 5,5	75,7 $\pm$ 6,1	79,5 $\pm$ 6,7*

MW  $\pm$  SD. \* =  $p<0,001$  (T-test) zwischen Männer und Frauen

Die intraindividuelle Variabilität zwischen verschiedenen Messungen liegt unabhängig vom Geschlecht bei 3,8 %. Die REE-Werte verändern sich bei Nichtberücksichtigung der Stickstoffkorrektur nur marginal, die Variabilität bleibt bei 3,8 %. Wird zudem noch für den Massenflusssensor korrigiert, verringern sich die REE-Werte leicht, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Bei Berechnung anhand des Mittelwertes des Massenflusssensors erhöht sich die Variabilität minimal auf 3,9 %, bei Berücksichtigung des Einzelwertes auf 4,1 % (vgl. Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Übersicht zur intraindividuellen Variabilität des REE abhängig vom Berechnungsvorgehen

	Mit Stickstoff- korrektur	Ohne Stickstoff- korrektur	MW-berechnung (ohne Stickstoffkorrektur)	EW-berechnung (ohne Stickstoffkorrektur)
REE: MW	1560 (1767/1311)	1558 (1769/1305)	1491 (1692/1251)	1490 (1689/1251)
Minimum	1150	1131	1088	1098
Maximum	1963	1975	1887	1925
SD	60 (68/50)	59 (69/48)	58 (67/48)	62 (73/49)
<b>Var. (%)</b>	<b>3,8 %</b> (3,8 %/3,8 %)	<b>3,8 %</b> (3,9 %/3,7 %)	<b>3,9 %</b> (3,9 %/3,8 %)	<b>4,1 %</b> (4,3 %/3,9 %)
Minimum	1,0 %	1,1 %	1,0 %	1,4 %
Maximum	6,0 %	6,3 %	6,2 %	8,1 %

MW – Mittelwert; EW – Einzelwert

Im weiteren Schritt wird die Variabilität innerhalb einer Messung betrachtet. Dazu werden zuerst die einzelnen 5-Minuten-Intervalle [MW (min 5-10) bis MW (min 25-30)] miteinander verglichen um festzustellen, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Intervallen gibt. Der Mittelwert von Minute 5-10 aller Probanden von Studientag 1-5 ist signifikant höher verglichen mit den anderen 5-Minuten-Intervallen. Zwischen den anderen 4 Intervallen gibt es keinerlei signifikante Unterschiede. In den Werten aus Tabelle 16 ist zu erkennen, dass mit zunehmender Messdauer eine Tendenz zur Reduktion der Messwerte, die jedoch nicht signifikant wird, besteht.

**Tabelle 16:** Vergleich der einzelnen 5-Minuten-Intervalle der 5 REE-Messungen von Studientag 1-5

	min 5-10	min 10-15	min 15-20	min 20-25	min 25-30
Gesamt (N=22)	1611 ± 284*	1576 ± 283	1567 ± 274	1551 ± 277	1546 ± 268
M (N=12)	1823 ± 185*	1787 ± 188	1772 ± 179	1759 ± 185	1749 ± 177
W (N=10)	1357 ± 132*	1323 ± 124	1320 ± 121	1301 ± 111	1302 ± 101

MW ± SD; REE: kcal/Tag; \*= p<0.05 (T-test)

Da Minute 5-10 signifikant höher ist sowie im Zeitfenster der Eingewöhnungsphase an das Gerät liegt, werden für die kommende Berechnung der Variabilität innerhalb einer Messung nur die Messintervalle zwischen Minute 10 und 30 herangezogen [MW (min 10-15) bis MW (min 25-30)].

- Studientag 1 3,1 %\* (Varianz je nach Probanden zwischen 1,0 % – 9,5 %) [\*=p<0,05]
- Studientag 2 2,2 % (0,7 % – 4,4 %)
- Studientag 3 2,5 % (1,0 % – 5,6 %)
- Studientag 4 2,4 % (0,5 % – 5,0 %)
- Studientag 5 2,2 % (0,5 % – 4,1 %)

→ Gesamt: 2,5 %

Insgesamt ergibt sich eine mittlere intraindividuelle Variabilität von 2,5 % innerhalb einer REE-Messung. Diese Variabilität ist mit 3,1 % am ersten Studientag signifikant höher als an allen folgenden Studientagen 2-5.

Wird die REE-Messung nicht in den einzelnen Messintervallen betrachtet, sondern als Gesamtheit aller Messpunkte jede 20 Sekunden, bleibt die intraindividuelle Variabilität unverändert bei 2,5 %.

#### 4.4 Fragestellung 4: Einfluss Messtechnik und Auswerteverfahren auf den REE

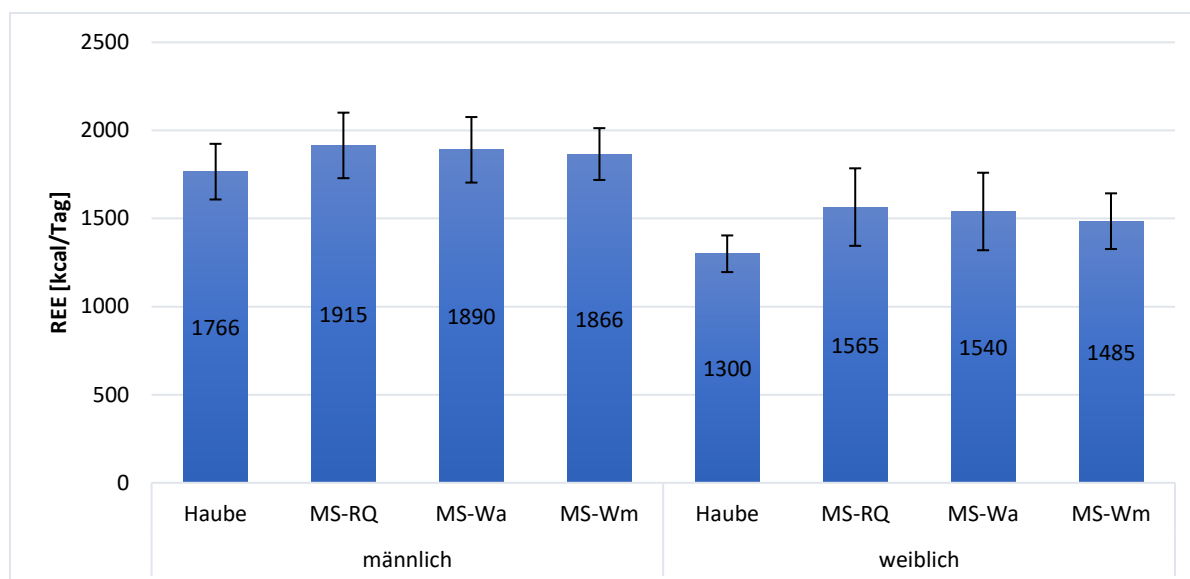
Die Basisdaten der Teilnehmenden der Variabilitäts-Studie sowie ausgewählte anthropometrische Parameter sind in Tabelle 17 aufgelistet.

**Tabelle 17:** Basisdaten der Teilnehmenden der Variabilitäts-Studie

	Männer [n=10]	Frauen [n=8]	Gesamt [n=18]
Alter [Jahre]	25,0 ± 2,6	25,5 ± 3,7	25,2 ± 3,1
Größe [cm]	180,0 ± 6,7	170,0 ± 8,1	175,0 ± 10,0*
Gewicht [kg]	78,4 ± 9,1	62,0 ± 6,2	71,1 ± 11,4*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,1 ± 2,0	22,0 ± 2,0	23,2 ± 2,2

MW ± SD. \*= p<0.001 (T-test) zwischen Männer und Frauen

Abbildung 20 zeigt geschlechterspezifisch die berechneten Mittelwerte und Standardabweichungen des REE der unterschiedlichen Methoden und Auswerteverfahren. Sowohl bei den Männern als auch in noch deutlicherem Ausmaß bei den Frauen ist der REE, der anhand des Haubensystems ermittelt wurde, geringer als beim Maskensystem. Tabelle 18 zeigt, dass bei den Männern der Unterschied von 100 kcal/Tag zwischen den beiden Messmethoden nicht signifikant wird (p=0,082), bei den Frauen ist der Mittelwertsunterschied von 185 kcal/Tag signifikant. Bei Betrachtung von Männern und Frauen zusammen ist der Unterschied ebenfalls signifikant. Bei den Frauen sowie gesamt betrachtet zeigen sich jeweils hohe signifikante Korrelationen (0,85 bzw. 0,86) sowie signifikante ICC-Werte (0,41 bzw. 0,76) zwischen dem Hauben- und Maskensystem. Bei den Männern dagegen ergibt sich weder eine signifikante Korrelation noch ein signifikanter ICC-Wert (vgl. Tabelle 18).



**Abbildung 20:** Ergebnisübersicht des REE mit den verschiedenen Methoden und Auswerteverfahren (Mittelwert  $\pm$  SD). Haube: gemessen mittels des Haubensystems am MRI; MS-RQ: gemessen mittels Maskensystem und der RQ-Formel; MS-Wa: gemessen mittels Maskensystem und Weir automatisch; MS-Wm: gemessen mittels Maskensystem und Weir manuell.

**Tabelle 18:** Gerätevergleich von Hauben- und Maskensystem (anhand der Berechnung Weir manuell)

	Haube	Maske	Mittelwertsdifferenz			Korrelation		ICC	
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	Diff.	T	p	r	p	r	p
m	1766 $\pm$ 158	1866 $\pm$ 147	-100	-1,959	0,082	0,439	0,204	0,378	0,089
w	1300 $\pm$ 104	1485 $\pm$ 158	-185	-5,866	0,001*	0,847	0,008*	0,405	0,007*
Gesamt	1559 $\pm$ 272	1697 $\pm$ 244	-138	-4,241	0,001*	0,864	0,000*	0,758	0,000*

MW  $\pm$  SD, T – T-Test für abhängige Stichproben; Korrelation – Pearson-Korrelation; ICC – Intra-Klassen-Korrelation; \* –  $p < 0.05$

**Tabelle 19:** Vergleich der unterschiedlichen Auswerteverfahren beim Maskensystem

	Mittelwertsdifferenz		Korrelation		ICC	
	T	p	r	p	r	p
RQ vs. Weir automatisch	60,322	0,000*	1,000	0,000*	0,995	0,000*
RQ vs. Weir manuell	3,001	0,008*	0,943	0,000*	0,915	0,000*
Weir manuell vs. Weir automatisch	1,791	0,091	0,943	0,000*	0,933	0,000*

T – T-Test für abhängige Stichproben; Korrelation – Pearson-Korrelation; ICC – Intra-Klassen-Korrelation; \* –  $p < 0.05$

Beim Vergleich der verschiedenen Auswerteverfahren zur Berechnung des REE mit Hilfe des Maskensystems zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der RQ-basierten Auswertestrategie und den beiden Weir-basierten Verfahren. Zwischen der manuellen und automatischen Berechnung anhand der Weir-Formel gibt es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,091$ ). Sowohl die Korrelationen als auch die ICC-Werte sind jeweils  $> 0,9$  und signifikant (vgl. Tabelle 19). Auf die getrennte Darstellung von Frauen und Männern wurde in dieser Tabelle verzichtet, da die

geschlechterspezifischen Ergebnisse mit den dargestellten Ergebnissen übereinstimmen. In Tabelle 20 sind die Ergebnisse der einzelnen Probanden zur besseren Interpretation der verschiedenen Ergebnisse dargestellt. Grün hinterlegt sind Probanden, bei denen ein deutlicher Unterschied (>200 kcal/Tag) zwischen der manuellen und automatischen Auswertung vorliegt, orange hinterlegt diejenigen, bei denen ein deutlicher Geräteunterschied (>200 kcal/Tag) zwischen des Hauben- und Maskensystems besteht (höhere REE-Werte mittels des Maskensystems). Beim blau hinterlegten Probanden ist auffällig, dass ausschließlich bei ihm die Messung mittels Haubensystem einen deutlich höheren REE-Wert im Vergleich zum Maskensystem ergab.

**Tabelle 20:** Vergleich der einzelnen Messergebnisse zwischen den beiden Geräten und unterschiedlichen Auswerteverfahren

	MS-RQ	MS-Weir automatisch	MS-Weir manuell	Haube
m1	1940	1915	1936	1835
m2	1950	1925	1880	1847
m3	1936	1914	1888	1777
m4	2328	2301	2072	1958
m5	1870	1845	1844	1557
m6	2033	2009	2052	1796
m7	1892	1866	1873	1874
m8	1617	1589	1600	1524
m9	1750	1724	1663	1920
m10	1838	1811	1856	1574
w1	1592	1569	1547	1460
w2	1829	1802	1525	1308
w3	1660	1636	1587	1332
w4	1487	1459	1492	1271
w5	1480	1452	1406	1291
w6	1329	1305	1294	1176
w7	1879	1855	1753	1410
w8	1263	1238	1275	1155

Grün hinterlegt – deutlicher Verfahrensunterschied; orange hinterlegt – deutlicher Methodenunterschied; blau hinterlegt – deutlicher Methodenunterschied in die entgegengesetzte Richtung. MS – Maskensystem.

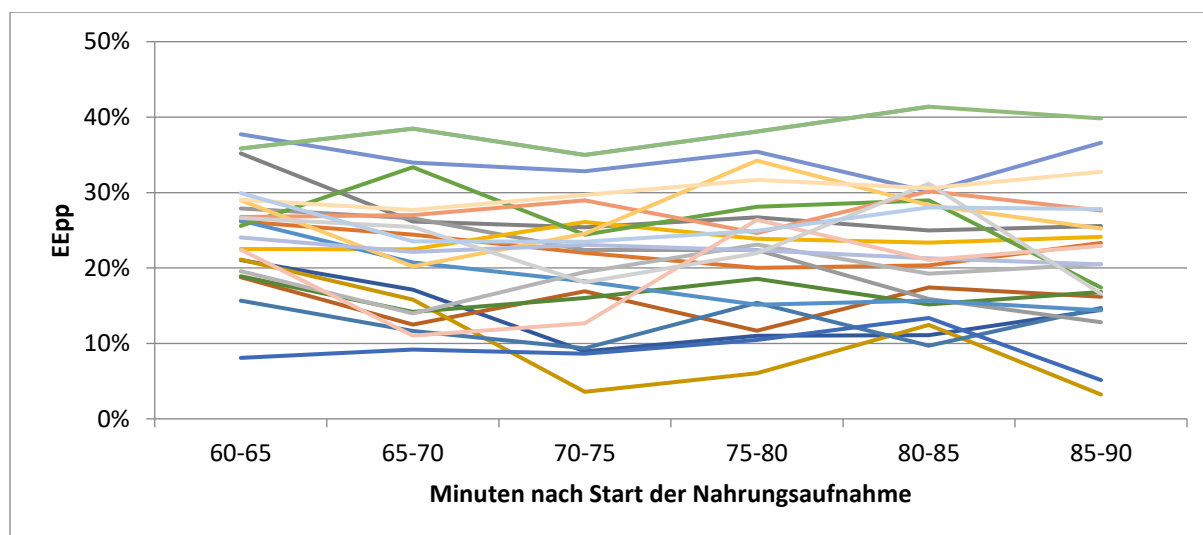
#### 4.5 Fragestellung 5: Postprandiale Thermogenese

Die Basisdaten der Teilnehmer sind analog zu denen der Variabilitäts-Studie (vgl. Tabelle 14). Alle Plasma- und Urinproben wurden analog zur Teilstudie inklusive der sportlichen Aktivität mittels ungerichteter NMR und der klinischen Chemie analysiert. Die Analyten aus der Metabolomics wurden sowohl in Ruhe als auch nach der Nahrungsaufnahme (t=100) bestimmt. Analog zur Teilstudie der sportlichen Aktivität konnten 140 Urin- und 204 Plasma-Analyten in die Metabolomics-Analysen aufgenommen werden.

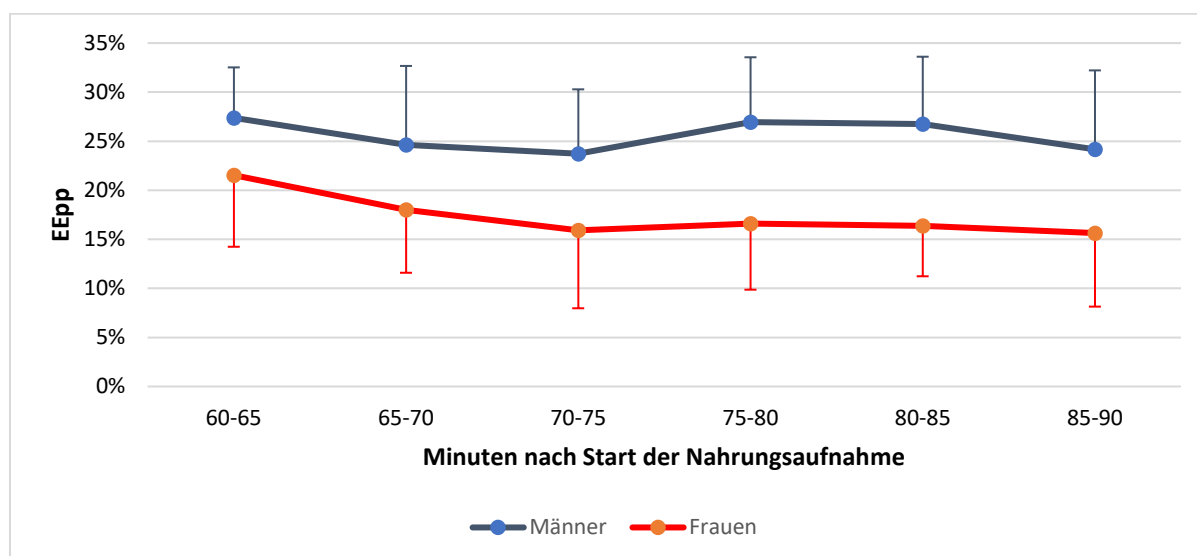


Der EE als prozentuale Veränderung im Vergleich zum REE gesehen verändert sich nach der Nahrungsaufnahme unterschiedlich ( $p < 0.001$ ) zwischen Männer (25,6 %) und Frauen (17,3 %) (vgl. Abbildung 22). Absolut gesehen sind diese Unterschiede zwischen Männer (448 kcal/Tag oberhalb des REE-Niveaus) und Frauen (234 kcal/Tag oberhalb des REE-Niveaus) noch deutlich größer. Deutlich zu sehen sind die großen individuellen Unterschiede (vgl. Abbildung 21) in der Höhe des EEpp, die gemittelt über den gesamten Messzeitraum von 9 % bis 38 % variieren.

Bei Betrachtung des Kurvenverlaufs kann kein richtiger Peak identifiziert werden. Im gesamten Messbereich liegen die 5-Minuten Intervalle signifikant oberhalb des REE-Niveaus. Das erste Intervall (Minute 60-65) ist signifikant erhöht im Vergleich zu den anderen 5-Minuten Intervallen. Alle weiteren Messintervalle unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.



**Abbildung 21:** Kurvenverlauf des EEpp (%) aller 22 Studienteilnehmer dargestellt als Mittelwerte jede 5 Minuten.



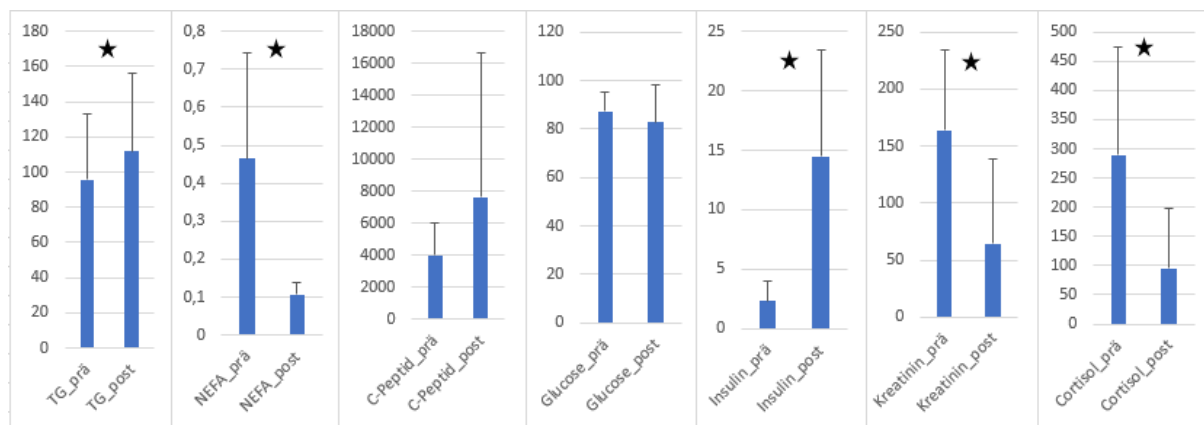
**Abbildung 22:** Kurvenverlauf des EEpe (%) getrennt für Männer und Frauen. Dargestellt ist der Mittelwert  $\pm$  SD alle 5 Minuten.

Im Folgenden soll überprüft werden, ob der Fitnesszustand und verschiedene klinische Ruhe-Parameter einen Einfluss auf die Höhe des EEpp haben. Der EEpp (%) wird als Mittelwert von min 60-90 betrachtet – signifikante Ergebnisse sind fett hinterlegt. Neben der Berechnung des  $R^2$  für Männer und Frauen gemeinsam findet auch eine getrennte Betrachtung für Männer bzw. Frauen statt.

- VO<sub>2</sub>-max relativ       $R^2=0.346$  ( $\sigma^2=0.052$ ;  $\rho^2=0.002$ )
- VO<sub>2</sub>-max absolut       $R^2=0.442$  ( $\sigma^2=0.087$ ;  $\rho^2=0.030$ )
- REE                       $R^2=0.347$  ( $\sigma^2=0.000$ ;  $\rho^2=0.010$ )
- Glucosekonzentration  $R^2=0.009$  ( $\sigma^2=0.048$ ;  $\rho^2=0.471$ )
- Triglyceride             $R^2=0.062$  ( $\sigma^2=0.111$ ;  $\rho^2=0.033$ )
- T3                         $R^2=0.131$  ( $\sigma^2=0.004$ ;  $\rho^2=0.178$ )
- T4                         $R^2=0.000$  ( $\sigma^2=0.038$ ;  $\rho^2=0.111$ )
- TSHbasal               $R^2=0.080$  ( $\sigma^2=0.015$ ;  $\rho^2=0.237$ )
- Kreatinin               $R^2=0.209$  ( $\sigma^2=0.081$ ;  $\rho^2=0.000$ )
- HDL-Cholesterin       $R^2=0.409$  ( $\sigma^2=0.180$ ;  $\rho^2=0.406$ )

Bei der Betrachtung von Frauen und Männern zusammen haben sowohl die relative als auch absolute Sauerstoffaufnahme, der REE, T3, HDL sowie Kreatinin einen Einfluss auf die Höhe des EEpp. Bei allen diesen Parametern (mit Ausnahme der HDL-Konzentration) ist der EEpp umso höher, desto höher der jeweilige Parameter ist. Nur beim HDL-Cholesterin ist ein entgegengesetzter Effekt zu erkennen: mit zunehmender HDL-Konzentration sinkt der EEpp. Der gleiche Effekt ist beim HDL-Cholesterin auch bei Frauen signifikant erkennbar. Die Glucosekonzentration in Ruhe hat bei Frauen ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den EEpp, mit zunehmender Glucosekonzentration steigt der EEpp an. Inwieweit die signifikanten Ergebnisse bei der gemeinsamen Betrachtung von Männern und Frauen hinsichtlich des EEpp aufgrund der Geschlechts-Unterschiede in den untersuchten Parametern zu erklären sind, kann in diesem Schritt nur vermutet werden.

Neben den klinischen und anderen Parametern, die in Ruhe untersucht wurden, wurden einige sowohl vor als auch nach der Nahrungsaufnahme analysiert. Die Veränderungen dieser Parameter sind in Abbildung 23 abgebildet. Die Konzentrationen von Kreatinin, Cortisol sowie NEFA verringern sich signifikant nach der Nahrungsaufnahme. Die Insulin- und Triglycerid-Konzentrationen erhöhen sich dagegen signifikant nach Nahrungsaufnahme. Die Konzentrationen von Glucose und C-Peptid verändern sich zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht signifikant.



**Abbildung 23:** Veränderung klinischer Parameter vor (prä) vs. nach Nahrungsaufnahme (post). Dargestellt ist der Mittelwert  $\pm$  SD. Die Einheiten der jeweiligen Parameter: TG – mg/dL; NEFA – mM; C-Peptid – pmol/L; Glucose – mg/dL; Insulin –  $\mu$ IU/mL; Kreatinin – mg/dL; Cortisol – ng/mL. \* –  $p < 0,05$ .

Neben der Analyse der klinischen Parameter wird im weiteren Schritt die Veränderung in den einzelnen Metaboliten untersucht. Zur Kontrolle wurden analog zur Analyse der Metabolite nach sportlicher Aktivität die Metabolitenunterschiede zwischen 2 Ruhemessungen (Ruhe vs. Ruhe) hinzugenommen.

Nach der Nahrungsaufnahme verändert sich etwa jeder 3. Urinanalyt (51/140) und ebenfalls etwa jeder 3. Plasmaanalyt (68/204) im Vergleich zur Ruhesituation. 14 davon sind im Urin und 13 davon im Plasma nach Korrektur für multiples Testen noch signifikant (vgl. Tabelle 21). In Tabelle 22 sind die Veränderungen der einzelnen identifizierten Metabolite im Urin und Plasma dargestellt, fett markiert sind die Metabolite, die nach Korrektur für multiples Testen noch signifikant sind. Bei einigen Metaboliten gibt es mehrere Angaben zur prozentualen Entwicklung nach Nahrungsaufnahme. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein Metabolit im NMR-Signal mehrere Peaks hervorruft und die Ergebnisse aller Peaks eines Metabolits berücksichtigt werden. Viele Veränderungen in den Metaboliten sind auch eventuell darauf zurückzuführen, dass die Metabolite auch Inhaltsstoffe der Nahrung waren, die die Probanden zuvor aufgenommen hatten. Diese Metabolite sind in Tabelle 22 mit einem \* gekennzeichnet.

**Tabelle 21:** Veränderung der Urin- und Plasma-Analyten aus der NMR zwischen 2 Ruhemessungen sowie zwischen vor und nach Nahrungsaufnahme

	Urin (140 Analyten)		Plasma (204 Analyten)	
	Wilcoxon	Korrigiert (B.-H.-K.)	Wilcoxon	Korrigiert (B.-H.-K.)
Ruhe vs. Ruhe	0	0	1 (0/0/1)	0
Vor vs. nach Nahrung (id/us/ub)	51 (23/10/18)	14 (7/2/5)	68 (36/27/5)	13 (8/5/0)

Dargestellt sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests sowie nach Korrektur für multiples Testen anhand der Bonferrini-Korrektur. Id – Identifiziert; us – unspezifisch; ub – unbekannt

**Tabelle 22:** Darstellung der Veränderungen der identifizierten Metabolite nach Nahrungsaufnahme

	<b>Urin</b>	<b>Plasma</b>
<b>Anstieg</b>	<b>Vanillinsäure (225 % bis 422 %)*</b> <b>Maleinsäure (165 %)</b> <b>Histidin (125 %)*</b> <b>3-Hydroxyisobutansäure (35 %)</b> Carnitin (68 %) Aceton (54 %) Format (46 %) Laktat/Threonin (41 %)* Glycin (41 %)* Alanin (31 %)* Methanol (23 %) 3-Hydroxyisovalerat (17 %) Valin (16 %)* Succinate (11 %)	<b>Alanin (20 %)*</b> <b>3-Hydroxyisobutansäure (19 %)</b> <b>Leucin (15 % bis 20 %)*</b> <b>Valin (9 % bis 20 %)*</b> <b>Arginin (11 % bis 15 %)*</b> <b>Lysin (12 %)*</b> Tyrosin (17 % bis 24 %)* Laktat (19 % bis 21 %) Isoleucin (9 % bis 21 %)* Prolin (10 % bis 14 %)* Glutamat/Prolin (11 %)* Phenylalanin (9 % bis 12 %)* Asparagin (7 % bis 10 %)* Histidin (6 %)* Glutamin (4 %)* Mannose (-19 %) Acetat (-14 %) 3-Hydroxybutansäure (-4 % bis -14 %) Glycin (-6 %)*
<b>Rückgang</b>	Hippurat (-24 % bis -32 %) Hypoxanthin (-27 %) Kreatinin (-12 % bis -13 %)	

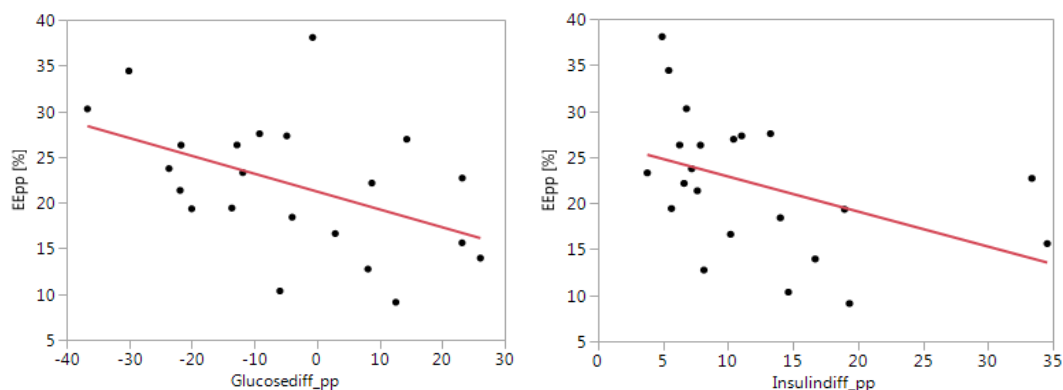
in Klammern die prozentuale Veränderung nach Nahrungsaufnahme vs. Ruhebedingung. \* – Inhaltsstoff der Nahrungsaufnahme; fett markierte Metabolite sind nach Korrektur für multiples Testen noch signifikant

Entscheidend sind nicht nur die Veränderungen der klinischen Parameter sowie der Metabolite nach der Nahrungsaufnahme, sondern inwieweit die Veränderungen in den Parametern in Bezug zu den individuell unterschiedlichen Veränderungen des EEpp gestellt werden können. Im ersten Schritt liegt der Fokus auf den individuellen Veränderungen in den klinischen Parametern. Hierzu wurden Korrelationen zwischen den einzelnen Differenzwerten der klinischen Parameter und den individuellen Veränderungen des EEpp (%) gerechnet (vgl. Tabelle 23). Nur bei den Veränderungen in der Glucose- und Insulin-Konzentration konnten signifikante Zusammenhänge zu den individuellen Veränderungen des EEpp festgestellt werden. Abbildung 24 verdeutlicht, dass eine stärkere Abnahme in der Glucosekonzentration nach Nahrungsaufnahme in Verbindung mit einem höheren EEpp steht, eine stärkere Zunahme in der Insulinkonzentration nach Nahrungsaufnahme in Verbindung mit einem geringeren EEpp steht.

**Tabelle 23:** Übersicht zu den einzelnen Korrelationsergebnissen zwischen den Veränderungen in den klinischen Parametern und der Veränderung des EEpp

		<b>TG</b>	<b>NEFA</b>	<b>C-Peptid</b>	<b>Glucose</b>	<b>Insulin</b>	<b>Kreatinin</b>	<b>Cortisol</b>
EEpp [%]	R <sup>2</sup>	0.142	0.015	0.009	0.219	0.184	0.012	0.010
	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,028	0,046	n.s.	n.s.

N.s. – nicht signifikant



**Abbildung 24:** Korrelationszusammenhänge zwischen den Veränderungen in den klinischen Parametern und der Veränderung des EEpp. Glucose – mg/dL; Insulin –  $\mu$ IU/mL

Im weiteren Schritt wird untersucht, inwieweit die Veränderungen in den Metaboliten nach der Nahrungsaufnahme in Verbindung mit den individuell unterschiedlichen Veränderungen des EEpp stehen. Mittels der kanonischen Korrelation wurden die einzelnen Analytenveränderungen in Bezug zur Veränderung des EEpp gesetzt. Signifikante Analyten mit einer Korrelation von  $r > 0.43$  werden weiter beachtet. Im Urin konnten 11 signifikante Analyten gefunden werden, 6 davon konnten als Metabolite identifiziert werden. Diese sind Citrat, 3-Hydroxymandelat sowie Hippurat, wobei bei Hippurat 4 verschiedene Peaks signifikant wurden. Im Plasma konnten 3 der 8 signifikanten Analyten als Metabolite identifiziert werden: Laktat, Format und Succinate. Die restlichen Analyten sind unspezifisch oder unbekannt. Wie sich die auffälligen identifizierten Metabolite in Bezug zur Veränderung des EEpp verändern, wird nachfolgend erläutert.

- Citrat ( $R^2=0,095$ ): geringerer EEpp bei Anstieg in der Citrat-Konzentration
- 3-Hydroxymandelat ( $R^2=0,082$ ): geringerer EEpp bei Rückgang der Metabolit-Konzentration
- Hippurat ( $R^2$  zwischen 0,085 und 0,113): geringerer EEpp bei Rückgang der Hippurat-Konzentration
- Laktat ( $R^2=0,235$ ): höherer EEpp bei Anstieg der Laktat-Konzentration
- Format ( $R^2=0,281$ ): geringerer EEpp bei Anstieg der Format-Konzentration
- Succinate ( $R^2=0,220$ ): höherer EEpp bei Anstieg der Metabolit-Konzentration

#### 4.6 Fragestellung 6: Energieumsatz nach körperlicher Aktivität

Alle Plasma- und Urinproben wurden mittels ungerichteter NMR und der klinischen Chemie analysiert. Die Analyten aus der Metabolomics wurden sowohl in Ruhe als auch nach der definierten sportlichen Aktivität ( $t=95$ ) bestimmt. Nach der Qualitätskontrolle der Daten und der Datenfilterung konnten 140 Urin- und 204 Plasma-Analyten in die Metabolomics-Analysen aufgenommen werden. Zwischen 20 % und 30 % der entdeckten Analyten konnten mittels Vergleiches mit Datenbanken identifiziert werden.

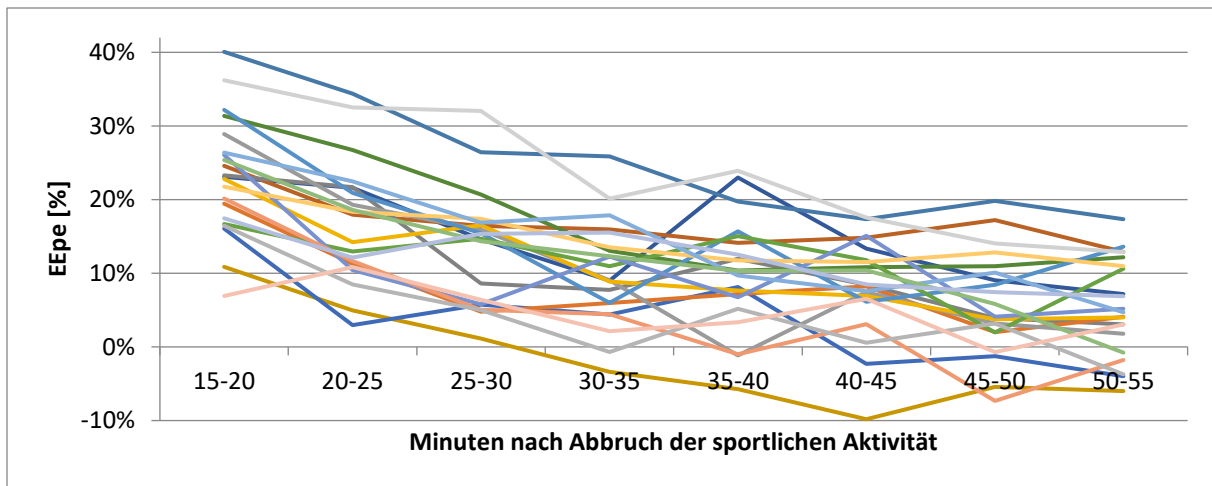
**Tabelle 24:** Basisdaten der Teilnehmenden der Teilstudie inklusive der sportlichen Aktivität

	<b>Männer [n=11]</b>	<b>Frauen [n=10]</b>	<b>Gesamt [n=21]</b>
Alter [Jahre]	24.7 ± 2.7	25,0 ± 3,5	24.9 ± 3.2
Größe [cm]	180.8 ± 6.7	169,7 ± 5,7	175.5 ± 8.4*
Gewicht [kg]	77.8 ± 8.7	63,9 ± 5,4	71.2 ± 10.2*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23.8 ± 2.0	22,2 ± 2,0	23.0 ± 2.1
REE [kcal/Tag]	1753 ± 168	1295 ± 112	1535 ± 274*
EEpe [%]	11.6 ± 5.7	11.5 ± 7.7	11.5 ± 6.6
Pmax [Watt]	309.9 ± 34.5	198.2 ± 14.5	254.1 ± 62.8*
VO <sub>2</sub> -max [l/min]	3.86 ± 0.44	2.34 ± 0.31	3.10 ± 0.86*
Triglyceride [mg/dl]	91.2 ± 36.3	95.9 ± 36.8	93.4 ± 35.7
Glucose [mg/dl]	81.8 ± 7.7	80.8 ± 4.4	81.3 ± 6.2
Insulin [μU/mL]	1.69 ± 0.86	2.29 ± 1.36	1.98 ± 1.11

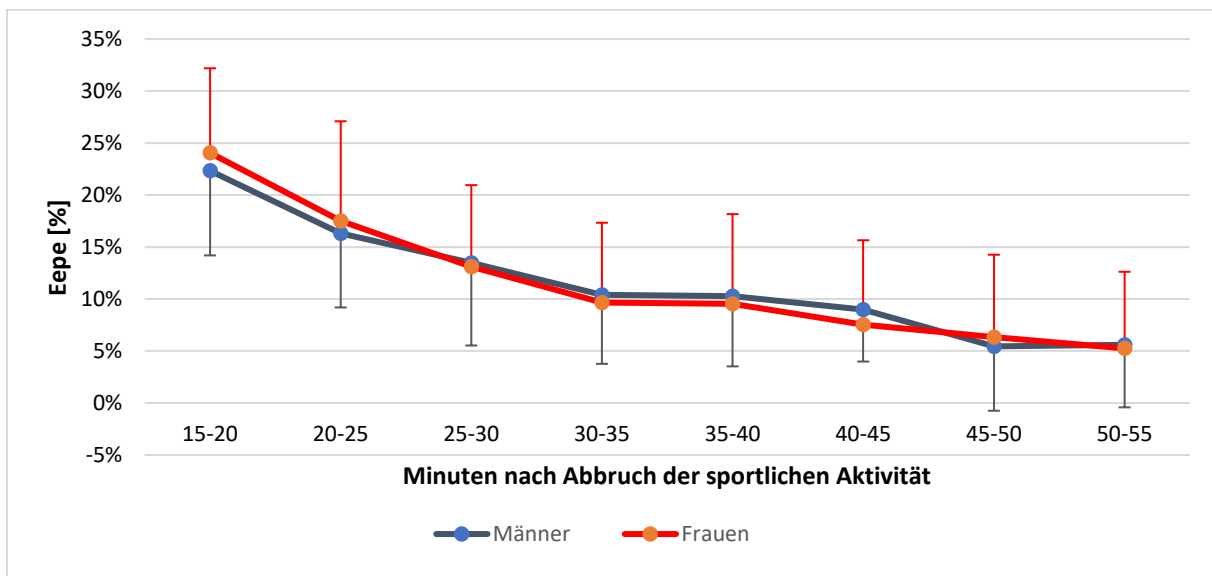
MW ± SD. \* = p < 0.05 (T-test) zwischen Männer und Frauen

Die Basisdaten der Teilnehmer der Teilstudie inklusive der sportlichen Aktivität sowie ausgewählte anthropometrische und klinische Parameter sind in Tabelle 24 zu sehen. Der EE als prozentuale Veränderung im Vergleich zum REE gesehen verändert sich nach dem Ergometer-Ausdauerstest nicht unterschiedlich zwischen Männer (11,6 %) und Frauen (11,5 %) (vgl. Tabelle 24 + Abbildung 26). Absolut gesehen ist der Anstieg in kcal zwar bei Männern größer als bei Frauen, relativ gesehen auf den REE gibt es jedoch keine Unterschiede. Deutlich zu sehen sind die großen individuellen Unterschiede (vgl. Abbildung 25) in der Höhe des EEpe, die gemittelt über den gesamten Messzeitraum von 0 % bis 25 % variieren. Bei Betrachtung des Kurvenverlaufs kann der abfallende Verlauf ähnlich einer Logarithmusfunktion erkannt werden. Der Rückgang ist bis zum Intervall min 30-35 jeweils signifikant, danach durch den flacheren Verlauf nur noch zwischen dem Intervall 40-45 und 45-50. Alle 5-Minuten Intervalle sind signifikant erhöht im Vergleich zum REE-Niveau. Innerhalb der ersten 55 Minuten nach der sportlichen Aktivität erfolgt – bei Betrachtung des Mittelwertes – demnach kein Rückgang des EE auf REE-Niveau. Bei einzelnen Probanden jedoch konnte bereits ein Rückgang auf REE-Niveau innerhalb dieses Zeitraums festgestellt werden, bei anderen ist der EE noch um ca. 20 % im Vergleich zum REE erhöht (vgl. Abbildung 22).

Mittels der Logarithmusfunktion kann für jeden Probanden eine Funktion erstellt werden, die neben der individuellen Steigung auch den jeweiligen y-Achsenabschnitt zum Zeitpunkt der Beendigung des Ergometer-Ausdauerstests berechnet. Der y-Achsenabschnitt (als absoluter Wert) liegt 511 kcal ± 191 oberhalb des REE-Niveaus und variiert individuell zwischen 250 kcal und 1089 kcal. Dies entspricht einer prozentualen Erhöhung im Vergleich zum REE um 33.7 % ± 12.4 (variiert von 16.1 % bis 57.3 %).



**Abbildung 25:** Kurvenverlauf des EEpe (%) aller 21 Studienteilnehmer dargestellt als Mittelwerte jede 5 Minuten



**Abbildung 26:** Kurvenverlauf des EEpe (%) getrennt für Männer und Frauen. Dargestellt ist der Mittelwert  $\pm$  SD alle 5 Minuten

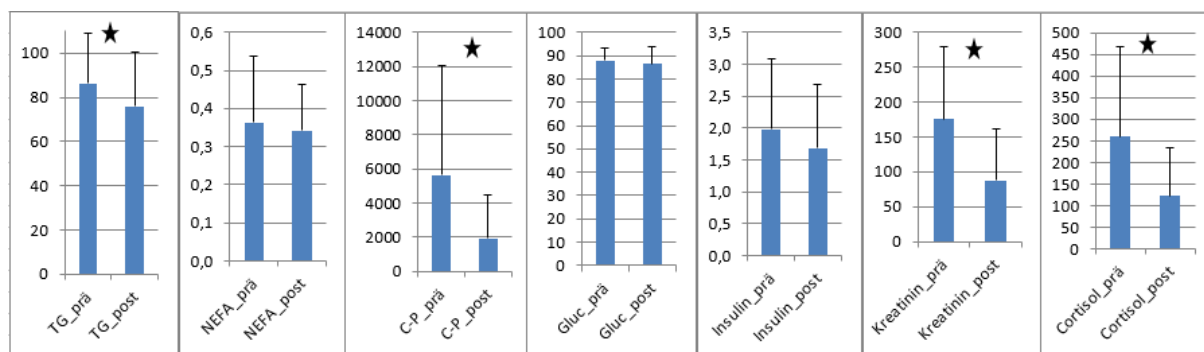
Im Folgenden soll überprüft werden, ob der Fitnesszustand, das REE-Niveau und verschiedene klinische Ruhe-Parameter einen Einfluss auf die Höhe des EEpe haben. Der EEpe (%) wird als Mittelwert von min 15-55 betrachtet – signifikante Ergebnisse sind fett hinterlegt. Neben der Berechnung des  $R^2$  für Männer und Frauen gemeinsam findet auch eine getrennte Betrachtung für Männer bzw. Frauen statt.

- VO<sub>2</sub>-max relativ       $R^2=0.000$  (♂  $R^2=0.001$ ; ♀  $R^2=0.017$ )
- VO<sub>2</sub>-max absolut       $R^2=0.003$  (♂  $R^2=0.023$ ; ♀  $R^2=0.038$ )
- REE                       $R^2=0.002$  (♂  $R^2=0.003$ ; ♀  $R^2=0.104$ )
- Glucosekonzentration  $R^2=0.001$  (♂  $R^2=0.074$ ; ♀  $R^2=0.242$ )
- Triglyceride             $R^2=0.188$  (♂  $R^2=0.039$ ; ♀  $R^2=0.404$ )

- T3  $R^2=0.001$  (♂  $R^2=0.021$ ; ♀  $R^2=0.002$ )
- T4  $R^2=0.033$  (♂  $R^2=0.040$ ; ♀  $R^2=0.037$ )
- TSHbasal  $R^2=0.012$  (♂  $R^2=0.029$ ; ♀  $R^2=0.004$ )
- Kreatinin  $R^2=0.084$  (♂  $R^2=0.116$ ; ♀  $R^2=0.126$ )
- Harnsäure  $R^2=0.090$  (♂  $R^2=0.213$ ; ♀  $R^2=0.019$ )

Bei Betrachtung von Frauen und Männern zusammen hat keiner der untersuchten Parameter einen Einfluss auf die Höhe des EEpe, bei den Männern spielt die Harnsäure (je höher der Wert in Ruhe, desto höher EEpe), bei den Frauen die Triglyceride (je höher der Wert in Ruhe, desto höher EEpe) eine signifikante Rolle.

Neben den klinischen Parametern, die in Ruhe untersucht wurden, wurden einige sowohl vor als auch nach dem Ergometer-Ausdauerstest analysiert. Die Veränderungen dieser Parameter sind in Abbildung 27 abgebildet. Die Konzentrationen der Triglyceride, des C-Peptid, des Kreatinins sowie des Cortisols verringern sich signifikant nach sportlicher Aktivität.



**Abbildung 27:** Veränderung klinischer Parameter vor dem Ausdauerstest (prä) zu danach (post). Dargestellt ist der Mittelwert  $\pm$  SD. C-P – C-Peptid; Gluc – Glucose. Die Einheiten der jeweiligen Parameter: TG – mg/dL; NEFA – mM; C-Peptid – pmol/L; Glucose – mg/dL; Insulin –  $\mu$ IU/mL; Kreatinin – mg/dL; Cortisol – ng/mL. \* –  $p < 0,05$

Neben der Analyse der klinischen Parameter wird im weiteren Schritt die Veränderung in den einzelnen Metaboliten untersucht. Zur Kontrolle wurden zudem die Metabolitenunterschiede zwischen 2 Ruhemessungen (Ruhe vs. Ruhe) hinzugenommen. Keiner der 140 untersuchten Urin-Analyten unterscheidet sich zwischen 2 Ruhemessungen, nur 1 von 204 Plasma-Analyten (unbekannter Analyt) verändert sich. Nach Korrektur für multiples Testen ist dieser Analyt nicht mehr signifikant. Nach dem Ergometer-Ausdauerstest verändert sich jeder 7. Urinanalyt (20/140) und etwa jeder 10. Plasmaanalyt (21/204). Jeweils 2 davon sind im Urin und Plasma nach Korrektur für multiples Testen noch signifikant auffällig (vgl. Tabelle 25).



**Tabelle 25:** Veränderung der Urin- und Plasma-Analyten aus der NMR zwischen 2 Ruhemessungen sowie zwischen vor und nach Sport

	Urin (140 Analyten)		Plasma (204 Analyten)	
	Wilcoxon	Korrigiert (B.-H.-K.)	Wilcoxon	Korrigiert (B.-H.-K.)
Ruhe vs. Ruhe	0	0	1 (0/0/1)	0
Vor vs. nach Sport (id/us/ub)	20 (9/2/9)	2 (1/0/1)	21 (18/1/2)	2 (1/1/0)

Dargestellt sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests sowie nach Korrektur für multiples Testen anhand der Bonferroni-Korrektur. Id – Identifiziert; us – unspezifisch; ub – unbekannt

Im Plasma konnten 18 der 21 nach Sport auffälligen Analyten identifiziert werden, im Urin waren es immerhin 9 von 20. In der folgenden Tabelle 26 sind die Veränderungen der einzelnen identifizierten Metabolite dargestellt, fett markiert sind die Metabolite, die nach multiplen Testen noch signifikant blieben. Bei einigen Metaboliten gibt es mehrere Angaben zur prozentualen Entwicklung nach sportlicher Aktivität. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein Metabolit im NMR-Signal mehrere Peaks hervorruft und die Ergebnisse aller Peaks eines Metabolits berücksichtigt werden.

**Tabelle 26:** Darstellung der Veränderungen der identifizierten Metabolite nach Sport

	Urin	Plasma
Anstieg	<b>Hypoxanthin (101 %)</b> Histidin (72 %) Aceton (52 %) 3-Hydroxyisobutansäure (27 %) Maleinsäure (26 %) Valin (15 %) 2-Oxovalerat (15 %)	<b>Citrat (13 % bis 26 %)</b> 3-Hydroxybutansäure (8 % bis 30 %) 3-Hydroxyisobutansäure (8 %)
Rückgang	Hippurat (-11 % bis -28 %)	Isoleucin (-11 %) Leucin (-7 % bis -8 %) Tyrosin (-7 %) Phenylalanin (-5 %) Lysin (-4 %)

in Klammern die prozentuale Veränderung nach Sport vs. Ruhebedingung

Entscheidend sind nicht nur die Veränderungen der klinischen Parameter sowie der Metabolite nach dem Ergometer-Ausdauerstest, sondern inwieweit die individuell unterschiedlichen Veränderungen in den Parametern in Bezug zu den unterschiedlichen Veränderungen des EEpe gestellt werden können. Im ersten Schritt liegt der Fokus auf den individuellen Veränderungen in den klinischen Parametern. Hierzu wurden Korrelationen zwischen den einzelnen Differenzwerten der klinischen Parameter und den individuellen Veränderungen des EEpe (% , Steigung und Achsenabschnitt) gerechnet (vgl. Tabelle 27). Weder beim EEpe noch in der Steigung oder dem  $\gamma$ -Achsenabschnitt der Logarithmusfunktion

konnten Zusammenhänge zu den individuellen Veränderungen in den klinischen Parametern festgestellt werden.

**Tabelle 27:** Übersicht zu den einzelnen Korrelationsergebnissen zwischen den Veränderungen in den klinischen Parametern und der Veränderung des EEpe

		TG	NEFA	C-Peptid	Glucose	Insulin	Kreatinin	Cortisol
EEpe [%]	R <sup>2</sup>	0.084	0.056	0.001	0.032	0.001	0.089	0.007
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Steigung	R <sup>2</sup>	0.013	0.063	0.001	0.130	0.015	0.112	0.013
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Achsenabschnitt	R <sup>2</sup>	0.109	0.011	0.003	0.079	0.048	0.049	0.106
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

N.s. – nicht signifikant

Im nächsten Schritt wurden die Veränderungen in den Urin- und Plasma-Analyten der NMR betrachtet. Mittels der kanonischen Korrelation wurden die einzelnen Analytenveränderungen in Bezug zur Veränderung des EEpe gesetzt. Analyten mit einer Korrelation von  $r > 0.5$  werden weiter beachtet.

Im Urin sind 19 Analyten auffällig, 5 davon können als Metabolite identifiziert werden. Neben Methanol, Maleinsäure, 4-Hydroxyphenylacetat und Tyrosin ist auch Vanillinsäure dabei. Im Plasma können 2 der 23 auffälligen Analyten als Metabolite identifiziert werden: Laktat und Isoleucin. Die restlichen Analyten sind unspezifisch oder unbekannt. Wie sich die auffälligen identifizierten Metabolite in Bezug zur Veränderung des EEpe verändern, wird nachfolgend erläutert.

- Methanol: langsamerer Rückgang des EE (geringere Steigung) bei Anstieg der Methanol-Konzentration ( $R^2=0,301$ )
- Maleinsäure: langsamerer Rückgang des EE (geringere Steigung) bei Anstieg der Maleinsäure-Konzentration ( $R^2=0,149$ )
- Vanillinsäure: höherer EE zu Beginn der Erholungsphase (Achsenabschnitt) bei Anstieg der Vanillinsäure-Konzentration ( $R^2=0,205$ )
- Bei den anderen beiden Metaboliten (Tyrosin/4-Hydroxyphenylacetat) ist ein Mix aus einem höheren EE zu Beginn der Erholungsphase ( $R^2=0,063/0,054$ ) und einem langsameren Rückgang des EE ( $R^2=0,040/0,050$ ) bei Anstieg der Metaboliten-Konzentrationen
- Laktat: Mix aus höherem EE zu Beginn der Erholungsphase (Achsenabschnitt) und einem langsameren Rückgang des EE ( $R^2=0,029/0,035$ ) bei Anstieg der Laktat-Konzentration
- Isoleucin: langsamerer Rückgang des EE (geringere Steigung) bei Anstieg der Isoleucin-Konzentration ( $R^2=0,173$ )

## 4.7 Fragestellung 7: Zusammenhang von REE, MM oder Geschlecht und dem Metabolom

Alle Plasmaproben wurden mittels GC×GC-MS, GC-MS, LC-MS, NMR und der klinischen Chemie analysiert. Nach der Qualitätskontrolle der Daten und der Datenfilterung konnten 442 Analyten in die Metabolomics-Analysen aufgenommen werden. Von diesen konnten 174 aus der gerichteten Analyse abgeleitet werden und sind daher bekannte Metabolite. Von den aus der ungerichteten Analyse entdeckten Analyten konnten ungefähr 30 % mittels Vergleiches mit Datenbanken identifiziert werden. Mit den Proben aus dem 24h-Sammelurin wurden folgende Metabolomics-Analysen durchgeführt: GC×GC-MS, GC-MS und NMR. Zusammen mit der klassischen klinischen Chemie konnten dadurch nach der Qualitätskontrolle der Daten und der Datenfilterung 531 Analyten in die Analysen aufgenommen werden. Mittels gerichteter Analyse konnten 57 Metabolite, mit Hilfe der ungerichteten Analyse etwa 20 % der Analyten identifiziert werden. Eine Liste aller identifizierten und quantifizierten Urin- und Plasma-Analyten ist im Anhang 11 + 12 abgebildet.

**Tabelle 28:** Basisdaten der Teilnehmenden der KarMeN-Studie

	Männer [n=172]	Frauen [n=129]	Gesamt [n=301]
Alter [Jahre]	44.4 ± 17.9	51.7 ± 15.0	47.5 ± 17.1*
Größe [cm]	180.1 ± 7.2	166.8 ± 6.5	174.4 ± 9.5*
Gewicht [kg]	79.2 ± 10.2	64.4 ± 8.3	72.9 ± 11.9*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.4 ± 2.7	23.2 ± 2.9	23.9 ± 2.9*
FFM [kg]	61.2 ± 6.9	42.6 ± 3.9	53.2 ± 10.9*
FM [kg]	18.6 ± 6.7	22.0 ± 6.7	20.1 ± 6.9*
Körperfett [%]	22.9 ± 6.4	33.5 ± 6.7	27.4 ± 8.4*
REE [kcal/Tag]	1574 ± 191	1194 ± 127	1411 ± 251*
Taillenumfang [cm]	87.8 ± 8.9	79.1 ± 8.3	84.1 ± 9.7*
Systolischer Blutdruck [mmHg]	128.3 ± 14.1	120.7 ± 18.1	125.1 ± 16.3*
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	84.8 ± 10.6	83.8 ± 12.4	84.4 ± 11.4

MW ± SD. \*= p<0.001 (T-test) zwischen Männer und Frauen

Die Basisdaten der Teilnehmenden der KarMeN-Studie sowie ausgewählte anthropometrische und klinische Parameter sind in Tabelle 28 aufgelistet. Wie bereits beschrieben korreliert die FFM, analog dazu auch die MM, sehr hoch mit dem REE ( $R^2=0,77$ ). Die MM sowie der REE waren bei den Männern signifikant größer als bei den Frauen. Daher und aufgrund der Tatsache, dass mittels Metabolomics sowohl im Blut als auch Urin Geschlechtsunterschiede beim Menschen sehr genau differenziert werden können (Kochhar et al. 2006, Slupsky et al. 2007, Psihogios et al. 2008, Bertram et al. 2009, Mittelstrass et al. 2011, Ruoppolo et al. 2014, Krumsiek et al. 2015, Rist et al. 2017), wurden die

folgenden Berechnungen des Metabolitenmuster der MM sowie des REE getrennt für Männer und Frauen durchgeführt.

### Metabolitenprofil des REE in Plasma und Urin

Das Metabolitenprofil des REE wurde jeweils für Frauen als auch für Männer im Plasma und Urin getrennt voneinander mittels der in der Methodik beschriebenen Vorhersagemodellen berechnet. Im ersten Schritt wurde der REE als kontinuierliche Variable betrachtet (Tabelle 29), im zweiten Schritt als kategoriale Variable mittels der Tertileinteilung (Tabelle 30).

Die beste Vorhersagegenauigkeit in der kontinuierlichen Betrachtung ergab sich mittels glmnet im Plasma bei Männern mit  $R^2=0,147$  (vgl. Tabelle 29). Die übrigen Ergebnisse ( $R^2$ -Werte) der kontinuierlichen Berechnung liegen nahezu bei 0. Negative Werte für  $R^2$  können aufgrund des Rechengangs resultieren. Dies liegt daran, dass der wahre Wert der Prädiktion nahe 0 liegt, die beobachteten Werte aber um den wahren Wert streuen und daher auch negativ sein können. Bei der kategorialen Betrachtung des REE anhand der Tertileinteilung (vgl. Tabelle 30) konnte bei den Männern eine maximale Vorhersagegenauigkeit von 64,4 % (PLS-Algorithmus im Urin) erzielt werden, bei den Frauen lag der höchste Wert bei 62,4 % (PLS im Plasma). Vorhersagegenauigkeiten von 50 % würden bei zufälliger Zuordnung erwartet werden. Insgesamt kann zusammenfassend für den REE gesagt werden, dass mittels der drei angewandten Vorhersagemodelle (SVM, glmnet und PLS) weder bei kontinuierlicher noch bei kategorialer Betrachtung ein geeignetes Metabolitenprofil im Urin oder Plasma gefunden werden konnte.

**Tabelle 29:** Vorhersage des kontinuierlich betrachteten REE der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

Matrix	Algorithmus	Männer (n=172)		Frauen (n=129)	
		RMSE	$R^2$	RMSE	$R^2$
Plasma	SVM	184	0.020	125	0.008
	glmnet	172	0.147	131	-0.085
	PLS	186	-0.007	140	-0.263
Urin	SVM	187	-0.019	127	-0.044
	glmnet	179	0.072	128	-0.069
	PLS	186	-0.025	140	-0.298

**Tabelle 30:** Vorhersage des mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten REE der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

Matrix	Algorithmus	Vorhersagegenauigkeit %			
		Gesamt	niedrig	hoch	
Plasma	Männer (n=113)	SVM	60.5	59.7	61.2
		glmnet	62.8	63.4	62.3
		PLS	62.2	65.2	59.5
	Frauen (n=81)	SVM	60.8	62.3	59.0
		glmnet	61.2	63.5	59.0
		PLS	62.4	62.3	62.5
Urin	Männer (n=115)	SVM	64.2	65.7	63.0
		glmnet	64.2	67.8	61.2
		PLS	64.4	68.4	60.7
	Frauen (n=86)	SVM	59.0	56.8	60.8
		glmnet	57.5	54.6	60.2
		PLS	59.1	59.1	58.8

#### Metabolitenprofil der MM in Plasma und Urin

Da die FFM (MM) die wichtigste Determinante in der Vorhersage des REE ist ( $R^2=0,77$ ), wird im Folgenden anhand der Vorhersagemodelle untersucht, ob ein Metabolitenprofil für die MM existiert. Da die MM ähnlich wie der REE signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen ist, werden die Berechnungen geschlechterspezifisch im Plasma sowie im Urin durchgeführt. Analog zu den Ergebnissen der REE-Vorhersage ergaben sich bei der kontinuierlichen Betrachtung der MM  $R^2$ -Werte um 0 (vgl. Tabelle 31). Die Ergebnisse der kategorialen Betrachtung anhand der Tertileinteilung (vgl. Tabelle 32) liegen zwischen 45 % und 67 %. Die maximale Vorhersagegenauigkeit lag bei den Männern bei 66,7 % (PLS im Urin), bei den Frauen bei 61,5 % (glmnet im Urin). Auffällig ist, dass die Vorhersagegenauigkeiten teilweise unter 50 %, was einer Zufallszuordnung zu den Gruppen entspricht, liegen. Zusammengefasst bestätigen die Ergebnisse der MM die schlechten Vorhersagegenauigkeiten des REE, nachdem mittels der angewandten Vorhersagemodelle kein geeignetes Metabolitenprofil im Urin oder Plasma gefunden werden kann.

**Tabelle 31:** Vorhersage der kontinuierlich betrachteten MM der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

Matrix	Algorithmus	Männer (n=172)		Frauen (n=129)	
		RMSE	$R^2$	RMSE	$R^2$
Plasma	SVM	6.54	-0.025	3.89	-0.147
	PLS	6.82	-0.127	3.97	-0.244
Urin	SVM	6.18	0.070	3.78	-0.061
	PLS	6.40	-0.002	4.18	-0.359

**Tabelle 32:** Vorhersage der mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten MM der KarMeN-Kohorte (getrennt für Männer und Frauen) anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

Matrix	Algorithmus	Vorhersagegenauigkeit %			
		Gesamt	niedrig	hoch	
Plasma	Männer (n=113)	SVM	50.5	44.2	57.3
		glmnet	50.4	58.6	42.9
		PLS	50.3	50.9	50.3
	Frauen (n=81)	SVM	44.8	49.7	39.5
		glmnet	45.9	48.3	43.5
		PLS	49.9	48.8	51.0
Urin	Männer (n=115)	SVM	66.2	65.5	66.7
		glmnet	64.0	64.9	63.1
		PLS	66.7	63.4	69.9
	Frauen (n=86)	SVM	52.6	55.2	50.4
		glmnet	61.5	61.3	62.3
		PLS	54.8	53.6	56.0

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass Alters- und Geschlechtsunterschiede relativ genau anhand Metabolitenprofile vorhergesagt werden können (Kochhar et al. 2006, Slupsky et al. 2007, Psihogios et al. 2008, Bertram et al. 2009, Mittelstrass et al. 2011, Ruoppolo et al. 2014, Krumsiek et al. 2015, Rist et al. 2017). Nichtsdestotrotz ist nicht definitiv geklärt, ob und in welchem Ausmaß die Geschlechtsunterschiede für die metabolische Unterscheidung der Körperzusammensetzung verantwortlich sind (Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2013, Lustgarten et al. 2013, Korostishevsky et al. 2016). Außerdem bleibt unklar, welches Ausmaß das Geschlecht in der metabolischen Vorhersage der MM bzw. des REE spielt. Daher werden in den folgenden Vorhersagemodellen Männer und Frauen gemeinsam betrachtet. Zusätzlich wird der Einfluss des Geschlechts bei der Vorhersage der MM bzw. des REE analysiert.

### REE und MM: Metabolitenprofile und der Einfluss des Geschlechts

Im Folgenden werden die geschlechtsunabhängigen Vorhersagemodelle des REE sowie der MM mit der Vorhersage des Geschlechts verglichen. Betrachtet werden dabei auch die dazugehörigen Metabolitenprofile für den REE, die MM sowie des Geschlechts. Bei der kontinuierlichen Betrachtung des REE bzw. der MM ist bereits die gute Vorhersagbarkeit erkennbar. Beim REE liegen die  $R^2$ -Werte allesamt um oder knapp über 0,5, bei der MM mit bis zu 0,59 sogar noch etwas darüber (vgl. Tabelle 33). Die kategoriale Betrachtung ergibt sowohl für den REE, die MM als auch für das Geschlecht Vorhersagegenauigkeiten von über 90 %. Die höchsten Genauigkeiten werden beim Geschlecht sowie der MM mit über 98 % (jeweils mittels SVM) bzw. mit über 93 % beim REE erreicht (allesamt im Plasma). Die Vorhersagegenauigkeiten im Urin sind ähnlich oder gleich hoch (vgl. Tabelle 34). Die

Metabolite, die wichtig für die korrekte Vorhersage des REE, der MM bzw. des Geschlechts sind, zeigen ein hohes Maß an Übereinstimmung (vgl. Tabelle 35). In der Vorhersage des REE sind unter den Top 20 Metaboliten 17 im Urin bzw. 12 im Plasma identisch mit denen, die in der Vorhersage der MM wichtig sind. Bei Betrachtung der Übereinstimmungen in den Metaboliten zwischen dem REE und dem Geschlecht sind 13/20 im Urin bzw. 11/20 im Plasma identisch. Ein sehr vergleichbares Ergebnis konnte auch für die MM gefunden werden (12/20 im Urin bzw. 14/20 im Plasma).

**Tabelle 33:** Vorhersage des kontinuierlich betrachteten REE bzw. der MM der KarMeN-Kohorte anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

Matrix	Algorithmus	REE (n=301)		MM (n=301)	
		RMSE	R <sup>2</sup>	RMSE	R <sup>2</sup>
Plasma	SVM	173	0.515	6.60	0.586
	glmnet	169	0.536	NA	NA
	PLS	173	0.515	6.67	0.578
Urin	SVM	178	0.484	6.59	0.588
	PLS	175	0.503	6.72	0.571

**Tabelle 34:** Vorhersage des mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten REE bzw. der MM der KarMeN-Kohorte anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

Matrix	Algorithmus	Gesamt	Vorhersagegenauigkeit %		
			Niedrig/Männer	Hoch/Frauen	
Plasma	REE (n=194)	SVM	93.4	92.6	94.2
		glmnet	90.1	88.7	91.4
		PLS	93.2	92.0	94.4
	MM (n=194)	SVM	98.3	98.2	98.3
		glmnet	95.6	97.2	93.9
		PLS	97.6	97.6	97.7
	Geschlecht (n=291)	SVM	98.1	98.6	97.5
		glmnet	97.7	98.0	97.2
		PLS	96.7	96.6	96.9
Urin	REE (n=201)	SVM	91.9	90.3	93.6
		glmnet	92.4	90.5	94.2
		PLS	93.2	91.6	94.8
	MM (n=201)	SVM	92.7	90.5	94.8
		glmnet	92.7	91.7	93.8
		PLS	93.0	91.1	94.8
	Geschlecht (n=301)	SVM	93.4	94.5	91.8
		glmnet	92.4	94.9	89.2
		PLS	92.6	95.6	88.7

**Tabelle 35:** Darstellung der Top 20 Metaboliten der KarMeN-Kohorte in der Vorhersage des REE, der MM bzw. des Geschlechts in Urin und Plasma

Matrix	Rang	REE	MM	Geschlecht
<b>Urin</b>	1.	U 2.19 (NMR) <sup>1</sup>	Kreatinin 2 (NMR) <sup>2</sup>	4-DTA (GCxGC) <sup>1,2</sup>
	2.	Citrat 2 (NMR) <sup>1</sup>	4-DTA (GCxGC) <sup>2</sup>	α-KGA (GCxGC) <sup>1,2</sup>
	3.	4-DTA (GCxGC) <sup>1</sup>	α-KGA (GCxGC) <sup>2</sup>	Citrat 2 (NMR) <sup>1,2</sup>
	4.	U 7.57 (NMR) <sup>1</sup>	Citrat 2 (NMR) <sup>2</sup>	Kreatinin 2 (NMR) <sup>1,2</sup>
	5.	Citrat 1 (NMR) <sup>1</sup>	3-Indoxylsulfat (NMR) <sup>2</sup>	N-AAA (GCxGC)
	6.	Kreatinin 2 (NMR) <sup>1</sup>	U 2.19 (NMR) <sup>2</sup>	U 2.19 (NMR) <sup>1,2</sup>
	7.	U 05 (GC)	Citrat 1 (NMR) <sup>2</sup>	U 3.93 (NMR) <sup>1,2</sup>
	8.	U 3.93 (NMR) <sup>1</sup>	U 3.93 (NMR) <sup>2</sup>	U 0566 (GCxGC) <sup>1,2</sup>
	9.	U 0566 (GCxGC) <sup>1</sup>	U 0566 (GCxGC) <sup>2</sup>	U 7.57 (NMR) <sup>1,2</sup>
	10.	4-DTA (NMR) <sup>1</sup>	U 7.57 (NMR) <sup>2</sup>	Citrat 1 (NMR) <sup>1,2</sup>
	11.	3-Indoxylsulfat (NMR) <sup>1</sup>	Kreatinin 1 (NMR) <sup>2</sup>	4-DTA (NMR) <sup>1</sup>
	12.	α-KGA (GCxGC) <sup>1</sup>	U 05 (GC)	3-Methylglutarsäure* (GCxGC)
	13.	Citrat (GCxGC)	U 0599 (GCxGC)	L-Cystein (GC)
	14.	PAA (GCxGC)	Leucin (NMR) <sup>2</sup>	3-Indoxylsulfat (NMR) <sup>1,2</sup>
	15.	Hippursäure (NMR)	Gluconsäure (GC)	Kreatinin 1 (NMR) <sup>1,2</sup>
	16.	Gluconsäure (GC)	PAA (GCxGC)	4-HPPA (GCxGC)
	17.	Cis-Aconitsäure (NMR)	Kreatinin (CB)	Leucin (NMR) <sup>1,2</sup>
	18.	U 4.30 (NMR)	Kreatinin (GC)	D.Fruktose Isomer 2 (GC)
	19.	Kreatinin 1 (NMR) <sup>1</sup>	Cis-Aconitsäure (NMR)	D.Fruktose Isomer 1 (GC)
	20.	Leucin (NMR) <sup>1</sup>	Citrat (GCxGC)	U 0704 (GCxGC)
<b>Plasma</b>	1.	Kreatinin (CB) <sup>1</sup>	Kreatinin (CB) <sup>2</sup>	Kreatin (NMR) <sup>1,2</sup>
	2.	Harnsäure (CB) <sup>1</sup>	Harnsäure (CB) <sup>2</sup>	Kreatinin (CB) <sup>1,2</sup>
	3.	U 2.91 (NMR) <sup>1</sup>	Kreatin (NMR) <sup>2</sup>	U 2.91 (NMR) <sup>1,2</sup>
	4.	Kreatinin 1 (NMR) <sup>1</sup>	SM C16.1 (Biocrates)	Phosphat (CB) <sup>2</sup>
	5.	SM C18.1 (Biocrates) <sup>1</sup>	Kreatinin 1 (NMR) <sup>2</sup>	Kreatinin (Biocrates) <sup>1,2</sup>
	6.	4-HPLA (GCxGC)	Kreatinin (Biocrates) <sup>2</sup>	Kreatinin 1 (NMR) <sup>1,2</sup>
	7.	SM C16.1 (Biocrates)	U 2.91 (NMR) <sup>2</sup>	Harnsäure (CB) <sup>1,2</sup>
	8.	Kreatinin (Biocrates) <sup>1</sup>	Leucin 1 (NMR) <sup>2</sup>	U 3.66 (NMR) <sup>2</sup>
	9.	Sarkosin (LC) <sup>1</sup>	U 0.81 (NMR) <sup>2</sup>	Glycin (NMR) <sup>2</sup>
	10.	Kreatin (NMR) <sup>1</sup>	LysoPC.a.C20.4 (Biocrates)	SM C18.1 (Biocrates) <sup>1,2</sup>
	11.	U 1.08 (NMR)	Glycin (NMR) <sup>2</sup>	U 0.81 (NMR) <sup>1,2</sup>
	12.	U 0.81 (NMR) <sup>1</sup>	U 3.66 (NMR) <sup>2</sup>	Kreatinin 2 (NMR)
	13.	U 1.09 (NMR)	U 1.26 (NMR) <sup>2</sup>	U 1.26 (NMR) <sup>2</sup>
	14.	Isoleucin (Biocrates)	Phosphat (CB) <sup>2</sup>	U 3.37 (NMR)
	15.	SM C18.0 (Biocrates)	SM C18.1 (Biocrates) <sup>2</sup>	Prolin (NMR) <sup>1</sup>
	16.	Valin (NMR)	LysoPC.a.C20.3 (Biocrates)	PC.aa.C32.2 (Biocrates)
	17.	Prolin (NMR) <sup>1</sup>	Valin (NMR)	Sarkosin (LC) <sup>1</sup>
	18.	Leucin (Biocrates)	U 3.33 (NMR) <sup>2</sup>	Leucin 1 (NMR) <sup>1,2</sup>
	19.	Leucin 1 (NMR) <sup>1</sup>	Leucin (Biocrates)	Betain (LC)
	20.	Glycerinsäure (GCxGC)	Leucin 2 (NMR)	U 3.33 (NMR) <sup>2</sup>

REE und MM sind geschlechtsunabhängig kategorial betrachtet. Der Rang bezieht sich auf den mittleren Rang berechnet aus den drei Algorithmen SVM, glmnet und PLS. Die Abkürzungen in Klammern beziehen sich auf die Analysemethoden.

<sup>1</sup> Metaboliten sind identisch in den Top 20 für das Geschlecht und den REE; <sup>2</sup> Metaboliten sind identisch in den Top 20 für das Geschlecht und die MM. CB – klinische Chemie; U – unbekannter Metabolit; 4-DTA – 4-Deoxythreoninsäure; α-KGA – α-Ketoglutarsäure; N-AAA – N-Acetylasparaginsäure; 4-HPPA – 4-Hydroxyphenyl-Brenztraubensäure; PAA – para-Acetaminobenzoensäure; 4-HPLA – 4-Hydroxyphenylmilchsäure; SM – Sphingomyelin; PC – Phosphatidylcholin



Geschlechtsspezifisch konnte kein Metabolitenmuster für den REE bzw. die MM gefunden werden. In einem weiteren Schritt soll geprüft werden, inwieweit ein Metabolitenmuster für den auf die MM adjustierten REE gefunden werden kann. Dies entspricht im Prinzip der Stoffwechselrate, d. h. wie viel Energie pro kg MM in Ruhe umgesetzt wird. Der REE adj. MM wurde im Folgenden als kontinuierliche Variable geschlechterspezifisch sowie für Männer und Frauen gemeinsam betrachtet. Sowohl in der geschlechterspezifischen Berechnung als auch in der Gesamtberechnung für Männer und Frauen zusammen betrachtet konnte kein Metabolitenprofil für den auf die MM adjustierten REE gefunden werden (vgl. Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Vorhersage des kontinuierlich betrachteten REE adj. MM der KarMeN-Kohorte anhand der Metabolitenprofile im Plasma und Urin

REE adj. MM	Algorithmus	Plasma (R <sup>2</sup> )	Urin (R <sup>2</sup> )
<b>Männer (n=172)</b>	SVM	0,068	-0,017
	glmnet	0,088	-0,047
	PLS	-0,063	-0,206
<b>Frauen (n=129)</b>	SVM	-0,030	-0,017
	glmnet	0,117	-0,034
	PLS	-0,250	-0,182
<b>Männer + Frauen (n=301)</b>	SVM	0,038	-0,007
	glmnet	0,065	-0,005
	PLS	-0,003	-0,085

## 4.8 Fragestellung 8: Körperfettgehalt und Metabolom

Nach allen Datenbereinigungen konnten 129 Metabolite aus der LC-MS und 51 Metabolite aus der NMR in die Analysen aufgenommen werden. Die Basisdaten der Teilnehmenden der Studie sowie ausgewählte anthropometrische und klinische Parameter sind in Tabelle 37 aufgelistet.

**Tabelle 37:** Basisdaten der Teilnehmenden des Gesamtprobandenpools

	Männer [n=233]	Frauen [n=197]	Gesamt [n=430]
Alter [Jahre]	44,8 ± 18,7	48,6 ± 18,2	46,5 ± 18,5*
Größe [cm]	179,5 ± 7,4	166,4 ± 6,4	173,5 ± 9,5*
Gewicht [kg]	84,9 ± 14,7	72,1 ± 17,4	79,0 ± 17,2*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,4 ± 4,5	26,1 ± 6,3	26,2 ± 5,4
VATM [g]	1209 ± 1063	645 ± 643	951 ± 938*
Körperfett [%]	25,9 ± 8,0	36,7 ± 8,0	30,8 ± 9,7*
REE [kcal/Tag]	1686 ± 248	1311 ± 226	1514 ± 303*
Taillenumfang [cm]	93,2 ± 13,3	85,1 ± 13,9	89,5 ± 14,2*
Triglyceride [mg/dl]	107 ± 57	91 ± 44	100 ± 52*
HDL-Cholesterin [mg/dl]	59 ± 15	73 ± 17	66 ± 17*
Glucose [mg/dl]	89 ± 10	86 ± 8	87 ± 9*
Systolischer Blutdruck [mmHg]	130 ± 14	121 ± 16	126 ± 16*
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	84 ± 10	82 ± 11	83 ± 11

MW ± SD. \*= p<0.001 (T-test) zwischen Männer und Frauen

Zwar wurde in den meisten Studien vorwiegend der BMI für die Einteilung in normalgewichtig und adipös verwendet, dennoch stellt er nur eine grobe Schätzung der Körperzusammensetzung dar und bringt einige Limitationen mit sich (Shea et al. 2011). Schwerwiegendster Nachteil ist, dass der BMI nicht zwischen Fett- und fettfreier Masse unterscheiden kann (Jeffery et al. 1993, WHO 2000, Roubenoff 2004, Adams et al. 2007). Die Messung des Körperfettanteils stellt demnach gegenüber dem BMI eine weitaus genauere Beurteilung der Körperzusammensetzung dar (Hahn et al. 2006, Shea et al. 2011, Phillips&Perry 2013) und wurde daher in unserer Studie verwendet. Gemäß der Einteilung nach dem Körperfettanteil nach Pasco et al. waren 169 Probanden normalgewichtig, 149 übergewichtig und 112 Probanden adipös (Pasco et al. 2014). Die Unterschiede zum BMI werden deutlich da dazu im Vergleich anhand des BMI mehr Probanden normalgewichtig (210) und weniger übergewichtig (132) bzw. adipös (88) wären.

### Körperfettgehalt und klinische Parameter

Zur Überprüfung der Unterschiede zwischen Normalgewichtigen und Adipösen wurden hauptsächlich klinische Parameter berücksichtigt:

- Fettstoffwechsel: Triglyceride, gesamtes Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Leptin
- Glucosestoffwechsel: Glucose, Insulin, HOMA-IR
- Purinstoffwechsel: Harnsäure
- Blutbild: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten
- Leberfunktion: Bilirubin, GOT, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
- Nierenfunktion: Kreatinin, GFR
- Schilddrüsenfunktion: freies T3 (fT3), freies T4 (fT4), TSH basal
- Sonstige Parameter: systolischer und diastolischer Blutdruck, REE

Die Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Normalgewichtigen und Adipösen sind in Tabelle 38 dargestellt.

**Tabelle 38:** Darstellung der signifikanten Unterschiede verschiedener Parameter zwischen Normalgewichtigen und Adipösen

Parameter	Zu-/Abnahme mit steigendem Körperfettanteil
<b>Definition metabolische Gesundheit</b>	Triglyceride ↑ HDL-Cholesterin ↓ HOMA-IR ↑
<b>Fettstoffwechsel</b>	LDL-Cholesterin ↑ Leptin ↑
<b>Glucosestoffwechsel</b>	Insulin ↑
<b>Purinstoffwechsel</b>	Harnsäure ↑
<b>Blutbild</b>	Leukozyten ↑
<b>Leberfunktion</b>	GGT ↑
<b>Schilddrüsenfunktion</b>	TSH basal ↓
<b>Sonstige Parameter</b>	REE ↑

Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$

Die Triglyceridkonzentration stieg mit höherem Körperfettgehalt, die HDL-Cholesterinkonzentration nahm ab. Auch beim HOMA-IR-Wert ergaben sich bei adipösen Probanden gegenüber normalgewichtigen höhere Werte. Bei Betrachtung der Fettstoffwechsel-Parameter fielen zunehmende LDL-Cholesterin sowie Leptinkonzentrationen mit Anstieg des Körperfettgehalts auf. Höhere Insulinwerte gingen im Blick auf den Glucosestoffwechsel ebenfalls mit Anstieg des Körperfettgehalts einher und auch bei der Harnsäurekonzentration, als Parameter des Purinstoffwechsels, war eine solche Tendenz erkennbar. Hinsichtlich des Blutbilds zeigte die Gruppe der Adipösen höhere Leukozytenkonzentrationen auf. Unter den Leberwerten war eine solche Tendenz beim GGT zu erkennen, die Konzentration des TSH hingegen nahm als Marker der Schilddrüsenfunktion mit zunehmendem Körperfettgehalt ab. In der Rubrik „sonstige Parameter“ konnte ein erhöhter REE bei Adipösen gegenüber Normalgewichtigen festgestellt werden.

### **Definition Metabolische Gesundheit**

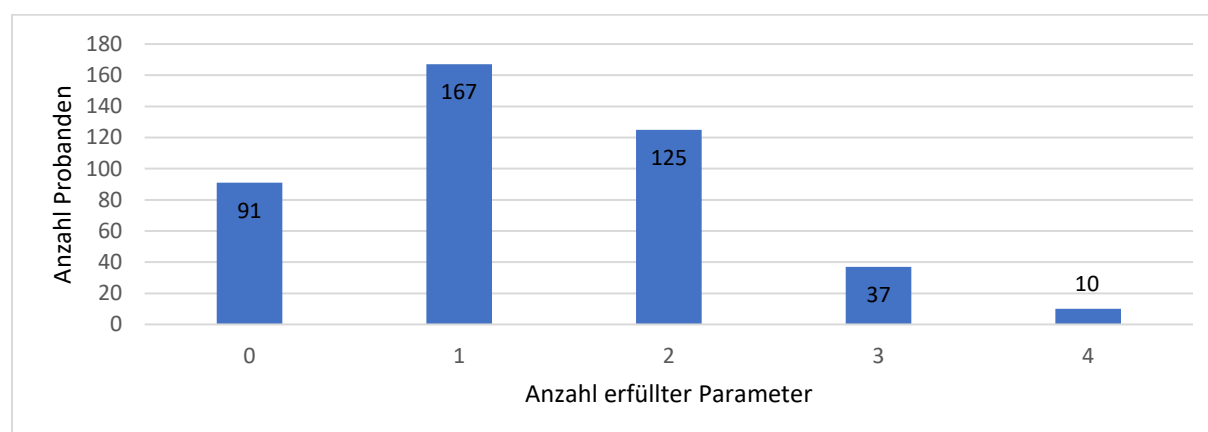
Wie eingangs beschrieben gibt es trotz vieler verschiedener Studien zu diesem Thema keine einheitlichen Definitionskriterien zur Identifizierung der verschiedenen Phänotypen. Eine festgelegte Definition metabolischer Gesundheit ist demzufolge bisher nicht vorhanden (Karelis et al. 2004, Wildman et al. 2008). Blutdruck, Blutzucker- und Lipidwerte (HDL-Cholesterin und Triglyceride) stehen als Faktoren des metabolischen Syndroms in engem Zusammenhang mit einem erhöhten metabolischen und kardiovaskulären Gesundheitsrisiko (Alberti et al. 2009). Da die Insulinresistenz bei der Entstehung metabolischer Krankheit eine entscheidende Rolle spielt, wird nicht nur die Nüchtern-glucosekonzentration, sondern die Werte des HOMA-Indexes mit in die Definition einbezogen (Karelis et al. 2004, Roberson et al. 2014). Die einzelnen Grenzwerte werden, wie bei den meisten vorangegangenen Studien zu metabolisch gesunden bzw. kranken Personen, ebenfalls übernommen (Meigs et al. 2006, Wildman et al. 2008, Bluher&Schwarz 2014, Rotar et al. 2017). Der Grenzwert für den HOMA-Index wird in Anlehnung an die Studie von Hedblad et al., bei der die sehr große Studienkohorte in Genetik und Gesundheitszustand mit diesem Studienkollektiv übereinstimmt, mit 2,0 festgelegt (Hedblad et al. 2000). Im vorliegenden Studienkollektiv wird metabolische Gesundheit aus diesen Gründen basierend auf der Insulinresistenz sowie auf den Kriterien des Metabolischen Syndroms gemäß der Definition des NCEP ATP III definiert (vgl. Tabelle 3). Die angewandte Definition ist Tabelle 39 zu entnehmen. Um als metabolisch gesund zu gelten, darf maximal eines dieser Definitionskriterien erfüllt sein.

**Tabelle 39:** Angewandte Kriterien zur Definition metabolischer Gesundheit

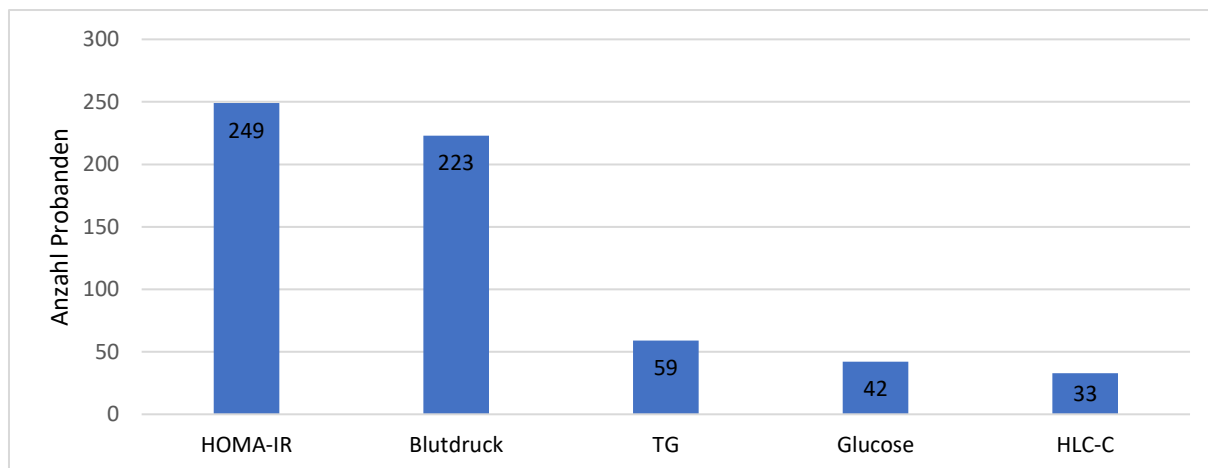
Parameter	Werte
Systolischer und/oder diastolischer Blutdruck	$\geq 130$ und/ oder $\geq 85$ mm Hg
Triglyceride	$\geq 150$ mg/dl
HDL-Cholesterin	<40 mg/dl Mann/ <50 mg/dl Frau
Nüchternblutglucose und/oder HOMA-IR	Nüchternblutglucose $\geq 100$ mg/dl und/oder HOMA-IR >2
Kriterien metabolisch gesund	<2

HOMA-IR – Homeostasis model assessment-Insulinresistenz

Jede der vier in der Definition enthaltenden Komponenten stellt eine metabolische Auffälligkeit dar. Die Anzahl zutreffender Komponenten ist in Abbildung 28 dargestellt. Nach unseren Kriterien zur Definition metabolischer Gesundheit gelten demnach 258 (60 %) Probanden als metabolisch gesund und 172 (40 %) als metabolisch krank.

**Abbildung 28:** Darstellung der Studienteilnehmer mit der Anzahl erfüllter Parameter metabolischer Krankheit

Bei Betrachtung einzelner Komponenten der Definition metabolischer Gesundheit wird ersichtlich, dass der HOMA-IR-Wert sowie der Blutdruck bei mehr als der Hälfte der Probanden in die Kategorie krank fallen und somit als die entscheidenden Determinanten metabolischer Krankheit gelten. Lediglich 14 % wurden aufgrund des Triglycerid-Werts als krank eingestuft, 10 % aufgrund des Glucose-Werts und 8 % wegen des HDL-Cholesterin-Werts (vgl. Abbildung 29).



**Abbildung 29:** Prävalenz einzelner Komponenten aus der Definition metabolischer Krankheit

Um MONW- sowie MHO-Personen ausfindig zu machen und sie in einem weiteren Schritt genauer zu charakterisieren, wurden die Probanden anhand des metabolischen Status sowie dem Körperfettanteil eingeteilt. Demnach wurden 27 Probanden (16 % unter den Normalgewichtigen) als MONW und 29 Studienteilnehmer (26 % unter den Adipösen) als MHO klassifiziert. Hinsichtlich der Verteilung von Frauen und Männern in der metabolisch kranken bzw. gesunden normalgewichtigen sowie adipösen Phänotypgruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede.

### Charakterisierung der Subgruppen

Neben den in den Kriterien zur Definition metabolischer Gesundheit enthaltenen Parametern wurden einige weitere anthropometrische und klinische Parameter bei der Charakterisierung berücksichtigt:

- Alter, Anthropometrie und Körperzusammensetzung: Alter, Gewicht, Größe, BMI, TU, VATM, FM, FFM, BMC, Knochendichte (BMD)
- Sonstige Parameter: systolischer und diastolischer Blutdruck, REE
- Fettstoffwechsel: Triglyceride, gesamtes Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Leptin
- Glucosestoffwechsel: Glucose, Insulin, HOMA-IR
- Purinstoffwechsel: Harnsäure
- Blutbild: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten
- Leberfunktion: Bilirubin, GOT, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
- Nierenfunktion: Kreatinin, GFR
- Schilddrüsenfunktion: freies T3 (fT3), freies T4 (fT4), TSH basal

Die Übersicht zu allen relevanten Parametern getrennt betrachtet für die metabolisch kranken bzw. gesunden Normalgewichtigen bzw. Adipösen ist Tabelle 40 zu entnehmen.

**Tabelle 40:** Getrennte Betrachtung der relevanten Parameter für die Charakterisierung metabolisch kranker bzw. gesunder Personen getrennt nach Normalgewicht und Adipositas

Variable	Normalgewicht			Adipositas		
	MHNW	MONW	P	MHO	MOO	P
Alter (Jahre)	40,1±16,1	48,4±19,1	<b>0,036</b>	47,9±20,9	49,2±19,3	0,630
Größe (cm)	173,3±9,3	175,1±9,8	0,379	175,0±9,2	174,7±9,5	0,919
Gewicht (kg)	66,6±10,0	71,5±9,7	<b>0,020</b>	92,5±13,8	99,5±17,0	<b>0,031</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,09±2,18	23,26±1,99	<b>0,009</b>	30,44±5,82	32,64±5,49	<b>0,004</b>
TU (cm)	77,3±5,8	82,5±6,5	<b>0,000</b>	101,4±11,5	107,6±12,0	<b>0,016</b>
VATM (g)	237±175	480±357	<b>0,000</b>	1684±854	2091±1026	0,089
FM abs. (kg)	15,8±4,9	18,1±5,1	<b>0,023</b>	35,0±12,5	39,2±11,9	<b>0,018</b>
FFM (kg)	51,2±11,3	54,0±11,6	0,207	57,4±7,6	59,9±10,7	0,167
BMC (kg)	2,7±0,6	2,9±0,7	0,347	3,0±0,5	3,0±0,5	0,655
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1,179±0,143	1,189±0,171	0,769	1,244±0,120	1,272±0,131	0,301
s. Blutdruck	119±15	132±17	<b>0,000</b>	122±8	135±15	<b>0,000</b>
d. Blutdruck	79±10	91±12	<b>0,000</b>	80±8	88±10	<b>0,000</b>
REE (Kcal/d)	1404±278	1459±291	0,373	1621±243	1727±323	0,070
Triglyceride	69±23	112±47	<b>0,000</b>	95±27	144±66	<b>0,000</b>
Cholesterin	187±40	203±46	0,104	205±41	205±41	0,987
HDL-C (mg/dl)	75±16	69±17	0,140	64±12	52±14	<b>0,000</b>
LDL-C (mg/dl)	111±33	127±38	<b>0,037</b>	127±38	132±33	0,584
Leptin (ng/ml)	3,57±3,31	4,68±3,88	0,156	10,83±12,35	10,20±9,13	0,437
Glucose	82±7	89±9	<b>0,000</b>	90±11	93±10	0,111
Insulin	8,52±3,23	11,59±5,02	<b>0,000</b>	14,07±6,26	16,26±5,47	<b>0,038</b>
HOMA-IR	1,74±0,69	2,54±1,08	<b>0,000</b>	3,15±1,44	3,74±1,33	<b>0,039</b>
Harnsäure	4,5±1,0	4,6±1,0	0,450	5,8±0,9	5,9±1,2	0,561
Erythrozyten	4,7±0,4	4,7±0,3	0,384	4,9±0,3	4,9±0,4	0,794
Hämoglobin	14,0±1,1	14,4±1,2	0,090	14,7±1,1	14,7±1,2	0,962
Hämatokrit	40,4±2,7	41,6±3,0	0,058	42,0±2,9	42,2±2,9	0,791
Leukozyten	5,7±1,2	6,2±1,4	0,065	6,5±1,9	6,7±1,4	0,052
Thrombozyten	243±53	249±55	0,594	246±43	240±57	0,514
Bilirubin	0,697±0,394	0,700±0,400	0,865	0,640±0,320	0,612±0,265	0,649
GOT (U/l)	22±10	20±7	0,402	22±6	23±9	0,581
GGT (U/l)	16±8	18±7	0,094	25±11	32±30	0,379
Kreatinin	0,79±0,14	0,84±0,15	0,171	0,86±0,16	0,86±0,16	0,926
GFR (ml/min)	101,6±18,8	93,6±15,8	<b>0,024</b>	101,4±27,3	98,1±23,6	0,557
fT3 (pg/ml)	3,2±0,4	3,2±0,3	0,714	3,3±0,5	3,4±0,4	0,214
fT4 (ng/dl)	0,82±0,14	0,80±0,13	0,631	0,90±0,12	0,85±0,12	<b>0,049</b>
TSH basal	2,02±1,30	4,08±10,26	0,248	1,51±0,78	1,91±0,98	<b>0,040</b>

MW ± SD; fettgedruckt – signifikante Werte (p&lt;0,05)

Signifikante Unterschiede zwischen metabolisch gesunden und kranken Personen konnten nicht nur bei den Parametern, die in der Definition metabolischer Gesundheit enthalten sind, gefunden werden. Auch hinsichtlich Alter, Gewicht, BMI, TU, VATM und FM unterschieden sich gesunde von kranken Probanden. Hinsichtlich des Fettstoffwechsels konnte neben den Unterschieden in den Triglyceriden und dem HDL-Cholesterin lediglich bei den Normalgewichtigen ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen aufgezeigt werden. Beim Glucosestoffwechsel konnten neben der Nüchternglucosekonzentration sowie dem HOMA-IR-Wert auch Unterschiede hinsichtlich der Insulinwerte nachgewiesen werden. Keine signifikanten Unterschiede wurden bei der Harnsäure, den Parametern des Blutbilds (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten) sowie der Leberfunktion gefunden. Bei Betrachtung der Nierenfunktion zeigte sich bei Normalgewichtigen ein Unterschied in der GFR zwischen MHNW und MONW. Bezüglich der Schilddrüsenhormone ergeben sich Unterschiede in den ft4- und TSH basal-Konzentrationen zwischen MHO und MOO. Die Übersicht zu allen signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen sind in Tabelle 41 aufgelistet.

**Tabelle 41:** Darstellung der signifikanten Unterschiede verschiedener Parameter zwischen MHNW und MONW bzw. MHO und MOO

Parameter	MHNW (n=142) – MONW (n=27)	MHO (n=29) – MOO (n=83)
<b>Definition metabolische Gesundheit</b>	Blutdruck ↑	Blutdruck ↑
	Triglyceride ↑	Triglyceride ↑
	-	HDL-C ↓
	Glucose ↑	-
	HOMA-IR ↑	HOMA-IR ↑
<b>Alter, Anthropometrie und Körperzusammensetzung</b>	Alter ↑	-
	Gewicht ↑	Gewicht ↑
	BMI ↑	BMI ↑
	TU ↑	TU ↑
	VATM ↑	-
	FM abs. ↑	FM abs. ↑
<b>Fettstoffwechsel</b>	LDL-Cholesterin ↑	-
<b>Glucosestoffwechsel</b>	Insulin ↑	Insulin ↑
<b>Nierenfunktion</b>	GFR ↓	-
<b>Schilddrüsenfunktion</b>	-	ft4 ↓
	-	TSH basal ↑

Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$



### **Einfluss des Metaboloms auf die verschiedenen Gruppen**

Die folgende Analyse der Unterschiede in den verschiedenen Metaboliten soll zur Erforschung zugrundeliegender Mechanismen bei der Entstehung von Adipositas sowie metabolischer Krankheit beitragen. Dazu wurden insgesamt 180 Metabolite aus gerichteten Analysen der LC-MS und NMR zwischen den verschiedenen Phänotypen verglichen.

Die Ergebnisübersicht zu den univariaten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen zeigt, dass sich nach Bonferroni-Korrektur bei den gesunden Phänotypen 29 verschiedene Metabolite zwischen Normalgewichtigen und Adipösen unterscheiden, bei den kranken Phänotypen sind es 73 Metabolite.

#### 29 Metabolite MHNW – MHO:

Asparagin, Acetat, Methanol, 7 verschiedene Lyso-Phosphatidyl-Choline (16.0, 18.0, 18.1, 18.2, 20.3, 24.0, 28.0), 7 verschiedene Diacyl-Phosphatidyl-Choline (36.2, 40.2, 42.0, 42.1, 42.2, 42.4, 42.6) sowie 12 verschiedene Acyl-Alkyl-Phosphatidyl-Choline (34.3, 36.2, 40.4, 40.5, 42.2, 42.3, 42.4, 42.5, 44.3, 44.4, 44.5, 44.6). Getrennt für Geschlechter betrachtet sind 8 von diesen Metaboliten bei Männern und 18 bei Frauen signifikant verschieden.

#### 73 Metabolite MONW – MOO:

Glycin, Methionin, Serin, Harnstoff, Octadecenoyl-Carnitin, 10 verschiedene Lyso-Phosphatidyl-Choline (16.0, 16.1, 18.0, 18.1, 18.2, 20.3, 20.4, 24.0, 28.0, 28.1), 26 verschiedene Diacyl-Phosphatidyl-Choline (28.1, 32.0, 32.2, 32.3, 34.1, 34.2, 34.3, 34.4, 36.0, 36.1, 36.2, 36.3, 36.4, 36.5, 36.6, 38.0, 38.5, 38.6, 40.2, 40.3, 42.0, 42.1, 42.2, 42.4, 42.5, 42.6), 31 verschiedene Acyl-Alkyl-Phosphatidyl-Choline (32.1, 32.2, 34.0, 34.1, 34.2, 34.3, 36.0, 36.1, 36.2, 36.3, 36.5, 38.2, 38.3, 38.4, 38.5, 38.6, 40.1, 40.2, 40.3, 40.4, 40.5, 40.6, 42.1, 42.2, 42.3, 42.4, 42.5, 44.3, 44.4, 44.5, 44.6) sowie Hydroxy-Sphingomyelin 22.2.

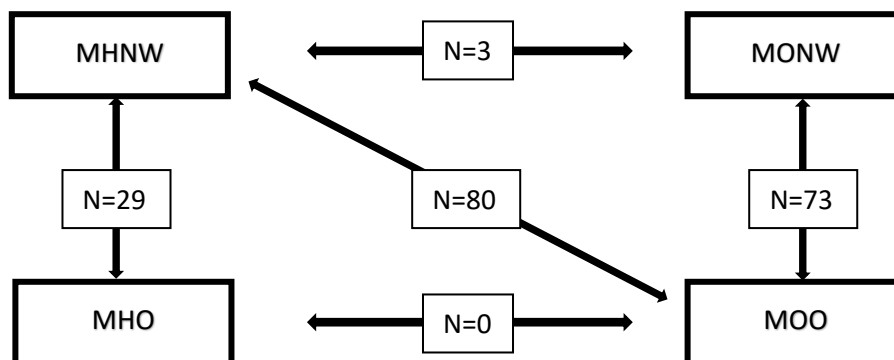
Zwischen den gesunden und kranken Phänotypen sind es lediglich 3 Metabolite bei den Normalgewichtigen bzw. kein Metabolit bei den Adipösen (vgl. Abbildung 30). Bei den 3 Metaboliten, die sich zwischen MHNW und MONW unterscheiden, handelt es sich um Alanin und zwei Phosphatidylcholine (C32.1 sowie C34.4). Alanin, Phosphatidylcholin C32.1 sowie C34.4 weisen bei den MONW höhere Konzentrationen als bei den MHNW auf.

Die 29 Metabolite, die sich MHNW und MHO unterscheiden, sind auch zwischen MHNW und MOO unterschiedlich, zudem kommen noch 51 weitere Metabolite hinzu (insgesamt n=80), die sich zwischen diesen beiden Phänotypen signifikant unterscheiden (vgl. Abbildung 30).

#### 51 weitere Metabolite zwischen MHNW und MOO:

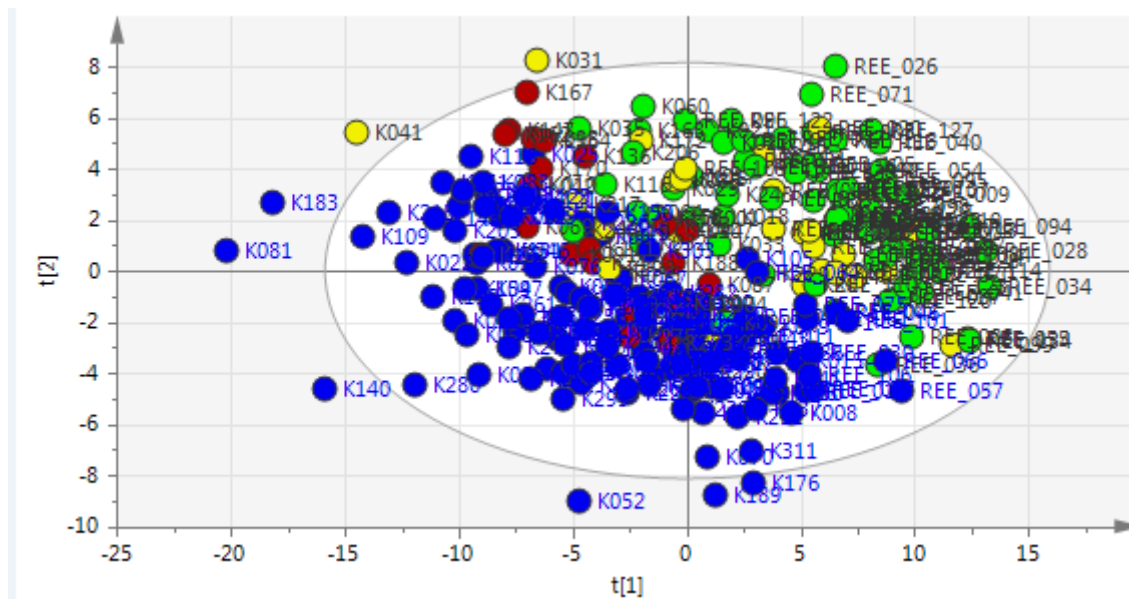
Carnitin (LC-MS), Carnitin (NMR), Octadecenoyl-Carnitin, Lysin, Methionin, Serin, 4-Hydroxyphenylacetat, Aceton, Glycolsäure, Hippurat, Methylsuccinate, Succinate, Pyruvat, Tyrosin,

Uracil, Harnstoff, 3 verschiedene Lyso-Phosphatidyl-Choline (16.1, 20.4, 28.1), 10 verschiedene Diacyl-Phosphatidyl-Choline (28.1, 32.0, 34.2, 36.0, 36.3, 38.0, 38.6, 40.1, 40.3, 42.5), 18 verschiedene Acyl-Alkyl-Phosphatidyl-Choline (32.1, 32.2, 34.0, 34.1, 34.2, 36.0, 36.1, 36.3, 36.5, 38.2, 38.4, 38.5, 38.6, 40.1, 40.2, 40.3, 40.6, 42.1), 2 verschiedene Sphingomyelin (16.0, 26.1) sowie Hydroxy-Sphingomyelin 22.2. Getrennt für Geschlechter betrachtet sind 20 von diesen Metaboliten bei Männern und 27 bei Frauen signifikant verschieden.



**Abbildung 30:** Univariater Ergebnisübersicht der signifikanten Anzahl an Metaboliten, die sich zwischen den einzelnen Phänotypen unterscheiden.

Im weiteren Schritt werden die Metabolitenunterschiede nicht univariat, sondern multivariat als komplettes Metabolitenprofil betrachtet. Dabei können die einzelnen Phänotypen mittels einer PLS-DA zweidimensional betrachtet räumlich deutlich voneinander getrennt werden (vgl. Abbildung 31). Die größten Unterschiede existieren dabei zwischen MHNW und MOO. Insgesamt zeigen sich größere Unterschiede zwischen den Normalgewichtigen (blaue und rote Punkte) und Adipösen (gelbe und grüne Punkte) als zwischen den metabolisch gesunden und kranken Phänotypen.



**Abbildung 31:** Trennung der einzelnen Phänotypen MHNW, MONW, MHO und MOO mittels der 180 Metabolite aus LC-MS und NMR anhand einer PLS-DA. Blau – MHNW; rot – MONW; gelb – MHO; grün – MOO; K – KarMeN-Probandennummer; REE – ReMo-Probandennummer.

## 5 Diskussion

### 5.1 Fragestellung 1: Determinanten des REE

Eine Vielzahl an Studien hat sich bereits mit den Determinanten des REE beschäftigt. In den meisten bisherigen Studien wurde jedoch nur der Einfluss einiger weniger Parameter auf den REE untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte mit Hilfe eines umfangreichen Modells herausgefunden werden, wie der REE bestmöglichst geschätzt werden kann.

Im Rahmen eines Vorhersagemodells aller 301 Probanden der KarMeN-Studie inklusive 33 verschiedener anthropometrischer, physiologischer und klinischer Parameter konnte der REE mit einer Genauigkeit von ca. 82 % geschätzt werden. Mit deutlichem Abstand war die FFM der wichtigste Faktor innerhalb des Vorhersagemodells. Wird die FFM als alleinige Determinante des REE betrachtet, verringert sich die Vorhersagegenauigkeit nur gering und liegt bei 77 %. Eine hinreichend genaue Schätzung des REE ist somit allein durch die FFM möglich.

Die Varianzaufklärung des REE kann durch die Hinzunahme vielfältiger möglicher, einiger davon teilweise schwer zu bestimmender Einflussfaktoren, kaum verbessert werden. Unsere Ergebnisse spiegeln die bisherigen Kenntnisse einiger weniger Studien wieder, die gezeigt haben, dass durch die Hinzunahme weiterer Parameter wie beispielsweise verschiedener Hormone, Leptin oder der Schilddrüsenhormone die Varianzaufklärung des REE nur gering oder gar nicht verbessert werden kann (Astrup et al. 1992, Johnstone et al. 2005, Bosy-Westphal et al. 2008). Probleme der bisherigen Studien war, dass diese nur wenige Parameter in die Vorhersagemodelle mit aufgenommen hatten. Wir konnten nun aufzeigen, dass selbst im Rahmen eines umfassenden Vorhersagemodells die Schätzung des REE nicht entscheidend verbessert werden kann und ein großer Rest an unaufgeklärter Varianz verbleibt. Wie in vielen vorherigen Studien konnten auch wir die FFM als wesentlichen endogenen Einflussfaktor für den REE bestätigen. Unsere Schätzungsgenauigkeit von 77 % liegt im Vergleich zu den bisherigen Aufklärungsergebnissen von 58 % bis 85 % im oberen Bereich (Ravussin&Bogardus 1989, Cunningham 1991, Astrup et al. 1992, Elia 1992, Luke&Schoeller 1992, Nelson et al. 1992, Sparti et al. 1997, Gallagher et al. 1998, Illner et al. 2000, Bosy-Westphal et al. 2008, Heymsfield et al. 2012). Dabei ist anzumerken, dass die höchsten Vorhersagegenauigkeiten aus Studien mit kleinen Stichproben von 13, 26 bzw. 40 Probanden stammen (vgl. Tabelle 3). Außerdem variierten die Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung stark (DXA, BIA, BOD POD, Deuterium bis hin zur Schätzung) und erklären damit einen weiteren Teil der großen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. Der REE wurde analog zu unserer Studie bei den meisten Vergleichsstudien mit der IK gemessen oder es gab keine Angabe zur Messmethodik.

Wird neben der FFM auch die FM, das Alter, die Größe sowie das Gewicht berücksichtigt, verbessert sich die Vorhersagegenauigkeit des REE im KarMeN-Kollektiv nur marginal auf 79 %. Diese minimale Verbesserung ist in Einklang mit den bisherigen Studienergebnissen (Sparti et al. 1997, Gallagher et al. 1998, Müller et al. 2004, Johnstone et al. 2005, Pannacciulli et al. 2006, Müller et al. 2011, Heymsfield et al. 2012). Neuere Studien haben durch die Auftrennung der FFM in ihre Bestandteile versucht eine Verbesserung in der Vorhersage des REE zu erreichen. Durch die Einbeziehung der Organmassen konnten stellenweise leichte Verbesserungen erzielt werden, teilweise wurden jedoch keine Veränderungen bis hin zu Verschlechterungen in der Vorhersage im Vergleich zur FFM festgestellt (Sparti et al. 1997, Illner et al. 2000, Müller et al. 2002, Müller et al. 2011, Bosy-Westphal et al. 2013). Eine Auftrennung in die verschiedenen Organmassen konnte mittels der uns zur Verfügung stehenden Messmethoden nicht stattfinden. Anhand der Unterteilung der FFM in die Bestandteile BMC, SMM und Restmasse konnte keine Verbesserung in der Vorhersagegenauigkeit innerhalb der KarMeN-Kohorte erzielt werden. Auch vergangene Studien konnten durch die Verwendung der SMM anstatt der FFM keine höheren Vorhersagegenauigkeiten ermitteln (Sparti et al. 1997, Gallagher et al. 1998, Illner et al. 2000, Müller et al. 2011).

Im KarMeN-Kollektiv bestehend aus Normal- und Übergewichtigen steht die FM als einzelner Faktor betrachtet in keinem Zusammenhang ( $R^2=0,01$ ) mit dem REE. Bei den Adipösen aus der ReMo-Studie dagegen besteht ein Zusammenhang zwischen der FM und dem REE ( $R^2=0,12$ ). Mit zunehmender FM steigt auch der REE an. Wie beschrieben erhöht im KarMeN-Kollektiv die Kombination aus FFM und FM die Vorhersagegenauigkeit des REE ganz leicht. Diese minimale Verbesserung in der Vorhersage zeigt sich auch unabhängig von Alter und Geschlecht. Die Kombination aus der FFM und FM ist der größte Einflussfaktor auf den REE (Std. Beta. Von FFM + FM in Kombination  $> 0,9$ ;  $R^2=0,80$  inklusive Alter und Geschlecht). Bei Betrachtung von alleinigen Faktoren unabhängig von Alter und Geschlecht hat die FFM bzw. SMM den größten Einfluss (Std.-Beta= $0,78$  bzw.  $0,77$ ;  $R^2=0,78$  bzw.  $0,79$  inklusive Alter und Geschlecht). Dieses Ergebnis ist vor allem auch mit dem Hintergrund wichtig, dass die FFM sich mit dem Alter verringert und sich stark zwischen Männern und Frauen unterscheidet. Werden Männer bzw. Frauen getrennt voneinander analysiert, ergeben sich zwar deutlich geringere Std-Beta- sowie  $R^2$ -Werte, die Kombination aus FFM und FM bzw. die alleinige FFM oder SMM sind dennoch die höchsten Einflussfaktoren auf den REE. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die FM zwar minimal zur Aufklärung des REE beiträgt, für die Schätzung des REE in einem Kollektiv aus Normal- und Übergewichtigen aber nur eine sehr geringe Rolle spielt. Auch unabhängig der Einflussfaktoren Alter und Geschlecht sind die FFM bzw. SMM die entscheidenden Faktoren in der Erklärung des REE.

Herkömmliche Schätzformeln wie die nach Harris und Benedict berücksichtigen die Tatsache, dass im Alltag die Bestimmung von klinischen und verschiedenen physiologischen Parametern nicht möglich

ist und die Vorhersage des REE daher anhand der klassischen Parameter Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht stattfinden muss. In unserem Studienkollektiv konnten wir mittels dieser 4 Einflussfaktoren eine Vorhersagegenauigkeit des REE von 74 % feststellen. Vergleichbare Studien erhielten  $R^2$ -Werte zwischen 0,71 und 0,76 (Mifflin et al. 1990, Müller et al. 2004, Müller et al. 2011). Dies zeigt, dass der REE mittels einfach zu bestimmender Parameter auch hinreichend genau geschätzt werden kann. Mittels der Harris-Benedict-Formel kann laut WHO 50-70 % der Variabilität des REE erklärt werden, der tatsächliche REE in der modernen Welt wird jedoch um 5 % bis mehr als 15 % überschätzt (WHO 1985). Insgesamt kann festgehalten werden, dass der REE mittels der FFM relativ genau vorhergesagt werden kann, jedoch ermöglichen auch Parameter, die im Alltag selbst messbar sind, eine gute Vorhersage ohne bedeutsamen Abfall in der Erklärungsrate des REE. Die klassischen Formeln wie beispielsweise die nach Harris-Benedict sollten dennoch mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese aufgrund der veränderten Lebensweise in der heutigen Gesellschaft schwer übertragbar sind und teilweise zu deutlichen Abweichungen in der Schätzung des REE führen (Wang et al. 2001).

Bei Betrachtung einzelner Einflussfaktoren auf den REE konnte im KarMeN-Kollektiv ein  $R^2$  von 0,55 zum Gewicht, 0,52 zur Größe und 0,14 zum Alter errechnet werden. Bisherige Studien haben für das Gewicht als Einflussfaktor für den REE  $R^2$ -Werte zwischen 0,42 und 0,77 (WHO 1985, Mifflin et al. 1990, Astrup et al. 1992, Sparti et al. 1997, Illner et al. 2000, Müller et al. 2004, Henry 2005, Müller et al. 2011), für die Körpergröße  $R^2$ -Werte zwischen 0,35 und 0,67 (Sparti et al. 1997, Illner et al. 2000, Müller et al. 2011) ergeben. Die besten Schätzungen wurden in Studien mit einer geringen Stichprobengröße von  $N=26$  bzw.  $N=50$  errechnet. Das Alter als alleinige Determinante des REE zeigte nur sehr geringe  $R^2$ -Werte bis 0,07 (Luke et al. 2004, Johnstone et al. 2005, Bosy-Westphal et al. 2008, Heymsfield et al. 2012). Wird die größere Stichprobe berücksichtigt, liegen unsere Ergebnisse ganz gut im Schnitt.

Neben den klassischen Parametern wurde auch der Zusammenhang zwischen verschiedenen klinischen Parametern und dem REE betrachtet. Hier ergaben sich in unserem Kollektiv lediglich beim Kreatinin ( $R^2=0,25$ ) und Leptin ( $R^2=0,17$ ) stärkere Zusammenhänge, bei allen weiteren Parametern lagen die  $R^2$ -Werte zwischen 0,00 und 0,06. Wichtig dabei ist jedoch, dass viele der möglichen Einflussfaktoren auf den REE von den Parametern Alter und Geschlecht entscheidend beeinflusst werden. Daher ist es wichtig den Einfluss der Parameter unabhängig von Alter und Geschlecht zu betrachten. Hier zeigen sich beim systolischen Blutdruck (Std.-Beta 0,15), diastolischen Blutdruck (Std.-Beta 0,13), T3 (Std.-Beta 0,08), Insulin (Std.-Beta 0,07) sowie der Ruhe-HF (Std.-Beta 0,07) Zusammenhänge zum REE.

Die Zusammenhänge zwischen dem Blutdruck und dem REE stehen in Einklang mit den Ergebnissen von verschiedenen bisherigen Studien zum systolischen wie auch diastolischen Blutdruck, die eine

Assoziation von bis zu  $R^2=0,12$  zum REE finden konnten (Luke et al. 2004, Bosity-Westphal et al. 2008, Müller et al. 2009, Sriram et al. 2014). Eine Zunahme im systolischen wie auch diastolischen Blutdruck steht in Zusammenhang mit einem höheren REE. Die Wechselbeziehung zwischen dem REE und dem Sympathikotonus, dem transmembranen Ionenaustausch sowie weiterer metabolischer Prozesse könnten eine mögliche physiologische Erklärung für die Zusammenhänge sein (Luke et al. 2004). Bosity-Westphal führt dies darauf zurück, dass Hypertension und auch eine Insulinresistenz als übergewichtsbezogene kardiometabolische Risikofaktoren in Verbindung mit einem höheren REE stehen (Bosity-Westphal et al. 2008). Analog zu unseren gefundenen Assoziationen und denen von Bosity-Westphal et al. konnten auch weitere Wissenschaftler signifikante Beziehungen zwischen dem Insulin-Level und dem REE finden (Fan et al. 2006, Müller et al. 2009). Zwar sind die Mechanismen für die Zusammenhänge zwischen dem Insulin-Level und dem REE noch unklar, jedoch könnten diese zumindest teilweise ein Resultat der Interaktion zwischen Insulin und der erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems sein (Berne et al. 1992, Vollenweider et al. 1993).

Die in unserem Studienkollektiv gefundene Assoziation zwischen T3 und dem REE bestätigt die Ergebnisse einiger bisheriger Studien (Astrup et al. 1992, Reinehr 2010). Andere Forscher konnten jedoch keine Zusammenhänge zwischen T3 und dem REE finden (Bernstein et al. 1983, Welle et al. 1990, Johnstone et al. 2005). Mögliche Erklärungsansätze für einen Zusammenhang liegen darin, dass eine Überfunktion der Schilddrüse mit einem erhöhten REE in Verbindung gebracht werden kann und Schilddrüsenhormone zelluläre Prozesse beeinflussen, die bei der Regulation des Stoffwechsels beteiligt sind (Pucci et al. 2000, Malik&Hodgson 2002, Danzi&Klein 2003, Kim 2008).

Die Zusammenhänge zwischen der Ruhe-HF und dem REE bestätigt die Ergebnisse von Sriram et al., die  $R^2$ -Werte von 0,06 zwischen der HF und dem REE finden konnten (Sriram et al. 2014).

Einleitend wurde außerdem eine kontrovers diskutierte mögliche Beziehung zwischen dem REE und Leptin beschrieben (Kennedy et al. 1997, Nagy et al. 1997, Nicklas et al. 1997, Niskanen et al. 1997, Roberts et al. 1997, Toth et al. 1997, Campostano et al. 1998, Jorgensen et al. 1998, Bobbioni-Harsch et al. 1999, Soares et al. 2000, Hukshorn et al. 2004, Luke et al. 2004, Johnstone et al. 2005, Bosity-Westphal et al. 2008). In unserem Kollektiv konnten wir keine solche Beziehung unabhängig von Alter und Geschlecht nachweisen.

Bereits die Arbeitsgruppe um Bosity-Westphal konnte zeigen, dass die Ursache für den altersbedingten Rückgang im REE nicht nur im Rückgang der FFM begründet liegt, sondern auch aufgrund Veränderungen in den metabolisch aktiven Komponenten der FFM stattfindet (Bosity-Westphal et al. 2003). Auch in unserer Studie ist mit zunehmendem Alter sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ein deutlicher Rückgang in der FFM zu verzeichnen (vgl. Abbildung 11), jedoch verringert sich der REE bei Frauen nicht in gleichem Maße mit steigendem Alter wie bei Männern. Eine mögliche Erklärung dafür zeigt sich bei Betrachtung der Stoffwechselrate (REE/FFM),

die bei Frauen signifikant höher ist als bei Männern (vgl. Abbildung 12). Zudem zeigt die Stoffwechselrate bei Frauen keine signifikante Veränderung mit steigendem Alter, bei den Männern sinkt diese mit Zunahme des Alters ( $p=0,015$ ; Std.-Beta=-0,185). Ein weiterer Grund für den geringeren altersbedingten Rückgang des REE bei Frauen liegt darin, dass die Stoffwechselrate unabhängig vom Geschlecht mit Zunahme der FFM sinkt. Da Männer deutlich mehr FFM als Frauen haben, ist bei Ihnen die Stoffwechselrate geringer als bei Frauen. Dies hängt auch damit zusammen, dass sich die Anteile der FFM mit Zunahme der FFM verändern. Bei geringerer FFM (Frauen) ist der Anteil hochmetabolischer Gewebe, d. h. der StoRM, zu der auch die Organe gehören, signifikant ( $p<0,0001$ ) höher (47,3 %) als bei höherer FFM (Männer = 43,5 %). Dementsprechend ist der Anteil an SMM bei Frauen geringer (47,3 %) als bei Männern (51,3 %).

Der Vergleich zwischen der ursprünglichen Berechnung des REE anhand Minute 10-30 und den korrigierten Werten ergab eine sehr hohe Übereinstimmung ( $R^2=0,97$ ). Obwohl gesamt betrachtet die Unterschiede zwischen den beiden Werten mit durchschnittlich 33 kcal/Tag nicht besonders hoch erscheinen, sind diese individuell betrachtet aufgrund starker Schwankungen in der Kurve oder Löschung einzelner Messbereiche, die aufgrund von Störquellen erhöht waren, teilweise deutlich höher (bis zu 361 kcal/Tag). Für eine korrekte Veränderung der REE-Werte ist eine hohe Expertise notwendig, da es ansonsten zu Fehlern in der Bearbeitung der Kurven kommen kann.

Die KarMeN-Studie wurde sehr standardisiert (alle Messungen anhand SOPs) nach einem klar definierten Ablauf durchgeführt. Es wurden ausschließlich gesunde normal- und übergewichtige Nichtraucher untersucht, um jegliche Beeinflussungen durch Krankheiten, Medikation oder metabolische Anomalien zu minimieren. Plasma- und Urinproben wurden nach einer bewährten SOP und unter sehr kontrollierten Bedingungen erzeugt.

## **5.2 Fragestellung 2: Methodenvergleich zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und Schätzung des REE**

In der Praxis gibt es verschiedene Messsysteme zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Hauptsächlich in der Forschung zum Einsatz kommen die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), die als Goldstandardmethode gilt (Vicente-Rodriguez et al. 2012) und die Luftverdrängungsplethysmographie mittels des BOD PODs. Die kostengünstigere und portablere Variante und daher im Alltag häufiger eingesetzt ist das System der BIA (Fields et al. 2002).

### **Methodenvergleich zur Bestimmung der Körperzusammensetzung**

Im Studienkollektiv der ReMo-Studie wurde die Körperzusammensetzung mittels dieser drei verschiedenen Methoden gemessen und verglichen. Gesamtbetrachtet für alle Probanden zeigte sich, dass die FM (FFM) mittels der BIA im Vergleich zum BOD POD als auch zur DXA signifikant im



Mittel um ca. 5 kg unterschätzt (überschätzt) wird. Zwischen der gemessenen FM bzw. FFM des BOD POD und der DXA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dies bestätigt die Ergebnisse vergangener Studien, die zwar zwischen der BIA und der DXA hohe Korrelationen hinsichtlich der FM finden konnten, jedoch tendierte die BIA dazu die FM zu unterschätzen (Bolanowski&Nilsson 2001, Duren et al. 2008, Gaba et al. 2015). Bei Betrachtung der Ergebnisse getrennt nach BMI-Klassen (vgl. Abbildung 15) zeigte sich, dass die Unterschätzung der FM durch die BIA mit zunehmenden BMI ansteigt. Bei Normalgewichtigen ist die Unterschätzung der FM mit durchschnittlich 2 kg nicht signifikant, bei Übergewichtigen im Mittel mit ca. 3 kg signifikant und bei Adipösen mit durchschnittlich 6-7 kg ebenfalls signifikant. Zu berücksichtigen ist, dass die Gruppe der Normalgewichtigen lediglich aus 7 Personen bestand. Die Tendenz zu steigender Unterschätzung der FM mittels der BIA bei steigendem Fettanteil konnten bereits verschiedene Forscher aufzeigen (Bolanowski&Nilsson 2001, Duren et al. 2008, Gaba et al. 2015).

Abhängig von der FM wurden außerdem Tendenzen zwischen dem BOD POD und der DXA sichtbar. Umso geringer die FM, umso eher kommt es mittels BOD POD im Vergleich zur DXA zu einer Unterschätzung der FM. Mit zunehmender FM kommt es dagegen mittels BOD POD verstärkt zu einer Überschätzung der FM (vgl. Abbildung 15 + Abbildung 16). In der Literatur zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Vergleichs von BOD POD und DXA. Es gibt keine eindeutige Klärung, ob Unterschiede bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung zwischen dem BOD POD und der DXA bestehen (Sardinha et al. 1998, Collins et al. 1999, Levenhagen et al. 1999, Miyatake et al. 1999, Nunez et al. 1999, Koda et al. 2000, Wagner et al. 2000, Fields et al. 2001, Millard-Stafford et al. 2001, Fields et al. 2002). In der Studie von Ball & Alena wurde analog zu unserer Studie ebenfalls eine zunehmende Überschätzung der FM mittels des BOD POD bei ansteigender FM festgestellt (Ball&Alena 2004). In dieser Studie und der von Williams et al. wird jedoch auch darüber spekuliert, ob die DXA Probleme bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung bei adipösen Personen haben könnte (Ball&Alena 2004, Williams et al. 2006). Ob die zunehmenden Unterschiede bei steigendem Fettanteil aufgrund von Ungenauigkeiten des BOD POD oder der DXA stammen, kann mit Hilfe unserer Studienergebnisse nicht endgültig geklärt werden.

### **Methodenvergleich zur Schätzung des REE**

Gesamt betrachtet unterscheiden sich die Schätzungen des REE anhand der drei Methoden zur Körperzusammensetzung nicht vom tatsächlich gemessenen REE mittels der IK. Die gemessenen Unterschiede in der FFM zwischen BIA, BOD POD und DXA wirken sich auch auf die unterschiedlichen Schätzungen des REE aus. Das bedeutet, dass es anhand der BIA eher zu einer Überschätzung (ca. 50 kcal/Tag), anhand des BOD POD und der DXA eher zu einer Unterschätzung (ca. 50 kcal/Tag) des REE kommt. Die Überschätzungen des REE anhand der Harris-Benedict-Formel sind am deutlichsten (ca.

130 kcal/Tag, entspricht 8 %). Dies entspricht auch etwa den Aussagen der WHO, die von einer Überschätzung des tatsächlichen REE zwischen 5 % und 15 % spricht (WHO 1985).

Bei getrennter Betrachtung für BMI<30 und BMI>30 zeigt sich, dass bei Normal- und Übergewichtigen die Schätzungen des REE anhand der DXA sowie des BOD POD deutlicher von der IK abweichen (8 % Unterschätzung des REE). Bei den Adipösen dagegen ist die Schätzung anhand der BIA deutlich schlechter, mittels der DXA sowie des BOD POD ergeben sich sehr gute Schätzungen des REE. Die Harris-Benedict-Formel überschätzt den REE unabhängig vom BMI.

Insgesamt lässt sich sagen, dass bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung die BIA vor allem bei Übergewichtigen und Adipösen deutliche Schwächen zeigte. Die deutlichen Unterschätzungen der FM bzw. Überschätzungen der FFM zeigten sich dann auch in der Überschätzung des REE. Der BOD POD kann sehr gut analog zur DXA zur Bestimmung der FM bzw. FFM eingesetzt werden, bei Übergewichtigen und Adipösen zeigte sich anhand beider Messsysteme eine sehr gute Schätzung des REE. Warum es bei Normal- und Übergewichtigen zu einer leichten Unterschätzung des REE kommt, lässt sich nicht klären. Die exakteste Methode zur Bestimmung des REE bleibt die IK. Bei Normal- und Übergewichtigen kann eine Schätzung gut anhand der Ergebnisse der DXA, des BOD POD oder der BIA stattfinden, bei Adipösen anhand der Ergebnisse der DXA oder des BOD POD. Individuell große Unterschiede zum tatsächlichen REE ergeben sich mit der Harris-Benedict-Formel.

Die ReMo-Studie wurde nach einem genau definierten Ablauf unter Einhaltung strenger SOPs durchgeführt. Da die ReMo-Studie als Erweiterung des Probandenkollektivs der KarMeN-Studie gilt, wurden nur wenige normalgewichtige Personen, dafür ausreichend Normalgewichtige und Adipöse untersucht. Beim Vergleich der Messmethoden innerhalb der ReMo-Probanden besteht daher das Problem, dass nur 7 junge Frauen als normalgewichtig galten und somit ein Vergleich zwischen den BMI-Kategorien nur schwer möglich ist.

### **5.3 Fragestellung 3: Variabilität des REE**

Zur Variabilität zwischen verschiedenen Messungen im Nüchternzustand wurden bereits viele Untersuchungen durchgeführt. Im Zuge der vorliegenden Untersuchungen sollte daher neben der intraindividuellen Variabilität des REE auch die Höhe der Variabilität innerhalb einer Messung sowie zwischen mehreren Messungen an unterschiedlichen Tagen spezifiziert werden.

Im Studienkollektiv der Variabilitäts-Studie lag die intraindividuelle Variabilität zwischen verschiedenen Messungen unabhängig vom Geschlecht bei 3,8 %. Insgesamt zeigt sich, dass die Messung des REE gut reproduzierbar ist und es kaum signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen gibt, was auch durch andere Studien bereits belegt wurde. In Studien mit vergleichbaren Abständen zwischen den einzelnen Messungen des REE konnten Varianzkoeffizienten

der intraindividuellen Variabilität zwischen 2,0 % und 6,0 % gemessen werden (Garby&Lammert 1984, Soares&Shetty 1986, Murgatroyd et al. 1987, Fredrix et al. 1990, Rumpler et al. 1990, Weststrate 1993, Bell et al. 1999, Adriaens et al. 2003, Haugen et al. 2003, Gibbons et al. 2004, Bader et al. 2005, Johnstone et al. 2005). Bei Nichtberücksichtigung der Stickstoffkorrektur in unserem Studienkollektiv verändern sich die REE-Werte nicht entscheidend und die Variabilität bleibt unverändert bei 3,8 %. Kann im Rahmen einer REE-Messung also kein Stickstoff gemessen werden, ist auch eine Berechnung des REE ohne die Stickstoffkorrektur ohne große Veränderung des Ergebnisses der Messung problemlos möglich. Die Berechnung erfolgt dann mittels der gleichen Berechnungsformel nach Weir mittels eines geschätzten Werts von 15 g/Tag für die Stickstoffausscheidung. Wird zusätzlich noch für den Massenflusssensor korrigiert, verringern sich die REE-Werte leicht und die Variabilität erhöht sich minimal auf 3,9 % bzw. 4,1 % (vgl. Tabelle 15). Inwieweit eine Korrektur für den Massenflusssensor überhaupt sinnvoll ist kann nicht restlos geklärt werden. Aus diesem Grund wird im Rahmen der Arbeit davon kein Gebrauch gemacht und auch für zukünftige Studien davon abgeraten.

Bei Betrachtung der Variabilität innerhalb einer Messung konnte festgestellt werden, dass der Mittelwert von Minute 5-10 verglichen mit den anderen 5-Minuten-Intervallen signifikant erhöht ist. Dies verdeutlicht die lange Anpassungszeit an die IK-Messung. Erst ab Minute 10 verändern sich die Messwerte nicht mehr signifikant und bleiben konstant auf einem Niveau. Wie bei den Auswertungen praktiziert ist es daher sinnvoll diesen Bereich der Messung ab Minute 10 für die Berechnung des REE heranzuziehen. Am ersten Messungstag war die Variabilität innerhalb der Messung im Vergleich zu den anderen Messungstagen signifikant erhöht. Insgesamt ergab sich eine mittlere intraindividuelle Variabilität von 2,5 % innerhalb einer REE-Messung, die je nach Probanden zwischen 0,5 % und 5,6 %, am ersten Messungstag auf bis zu 9,5 % variierte. Dies verdeutlicht, dass Probanden beim wiederholten Messen, möglicherweise aufgrund eines Gewöhnungseffekts an das Gerät und/oder die Messungsgegebenheiten, geringere Schwankungen innerhalb der Messung, d. h. eine insgesamt ruhigere Messung aufzeigen. Auch in anderen Studien wurde bereits davon berichtet, dass bei häufigeren Messungen mögliche Trainingseffekte einen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können (Weck et al. 2012).

Die Variabilitäts-Studie wurde nach einem standardisierten Studienablauf und anhand klar dokumentierter SOPs durchgeführt. Für die Studienteilnahme in Frage kamen nur gesunde, sportlich aktive, normal- bis leicht übergewichtige, zwischen 18 und 30 Jahren alte Nichtraucher. Das Ziel des relativ homogenen Probandenkollektivs war die Minimierung möglicher Störgrößen.

#### 5.4 Fragestellung 4: Einfluss Messtechnik und Auswerteverfahren auf den REE

Die Variabilität des REE ist auch durch äußere Umstände beeinflussbar. Dazu zählen neben der eingesetzten Messtechnik auch verschiedene Auswerteverfahren für die Bestimmung des REE?

Bezüglich der Messtechnik konnten bei der Messung des REE deutliche Unterschiede zwischen dem Maskensystem und dem Haubensystem festgestellt werden. Bei den Frauen wurde der REE mittels der Maske im Mittel um 14 %, bei den Männern um durchschnittlich 6 % überschätzt. Bei den Männern konnte im Gegensatz zu den Frauen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, da hingegen dem Trend bei einem Probanden deutlich geringere REE-Werte im Vergleich zum Haubensystem gemessen wurden. Da die männliche Stichprobe mit nur 10 Probanden relativ klein ist, könnte dies der Grund für das Verfehlen eines signifikanten Ergebnisses innerhalb der Männer sein.

Es gibt verschiedene mögliche Gründe für die gemessenen Unterschiede zwischen den beiden Geräte. Die Atemmaske kann während der Dauer einer Messung unter Umständen unangenehm werden. In diesen Fällen ist ein entspanntes Liegen und Atmen nicht immer sicher gewährleistet. Die Probanden unserer Studie berichteten, dass das Haubensystem eine wesentlich angenehmere Messung ermöglichen. Bereits im Rahmen einer Studie von Forse et al. wurde beschrieben, dass die Wahl der Atemmaske einen Einfluss auf die REE-Messung haben kann. Dort wurden bei Messungen mittels des Maskensystems um 7-8 % höhere REE Werte verzeichnet als mittels der Atemhaube (Forse 1993). Am IfSS, wo die Messungen mittels Maskensystem stattfanden, konnte die Raumtemperatur nicht fest eingestellt werden und variierte daher zwischen den verschiedenen Messungen. Die durchschnittliche Raumtemperatur während der Messungen mit Maskensystem lag bei 26,3° Celsius und damit um 3,3° Celsius höher als bei der Atemhaube. Bereits in einer Studie von Feurer et al. wurde gezeigt, dass die Raumtemperatur einen Einfluss auf die Messung des REE haben kann (Feurer&Mullen 1986). Weitere Gründe, die möglicherweise einen Einfluss auf das Ergebnis der Messungen hatten, waren die unterschiedlichen Härtegrade der Liegen, auf denen die Messungen durchgeführt wurden sowie das Hören von Entspannungsmusik während der Messung am IfSS. Abschließend kann der genaue Grund für die erhöhten Werte mittels Maskensystem nicht eindeutig aufgezeigt werden. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass die Summe der unterschiedlichen Bedingungen zu einem erhöhten REE-Wert mittels des Maskensystem geführt hat. Da die Atemhaube als Goldstandardmethode für die Messung des REE gilt, wird von einer Messung des REE anhand des Maskensystems unter diesen Bedingungen abgeraten.

Beim Vergleich drei möglicher Auswerteverfahren für die Berechnung des REE mittels des Maskensystems ergaben sich deutliche Unterschiede. Sowohl beim RQ-basierten Verfahren als auch der automatischen Berechnung anhand der Weir-Formel wurde der REE, über einen durch MetaSoft

automatisch gewählten Messbereich, berechnet. Beide Auswerteverfahren unterschieden sich formelbedingt um konstant 25 kcal/Tag, die stets höheren REE-Werte wurden mittels des RQ-basierten Auswerteverfahren ermittelt. Bei der manuellen Berechnung des REE anhand der Weir-Formel ergeben sich im Mittel keine großen Unterschiede zu den automatischen Berechnungen. Wie in Tabelle 20 zu erkennen, gibt es jedoch zwei auffällig stark abweichende Werte des REE. Dies liegt daran, dass die Software nicht immer den korrekten Messbereich für die Analyse des REE heranzieht. Im Falle der Ausreißer wurde ein Messbereich relativ zu Beginn der Messung als steady state-Bereich erkannt (siehe farbig markierter Bereich in Abbildung 3), da dort die geringsten Schwankungen innerhalb der Messung auftauchten. Dieser Messbereich entspricht jedoch nicht immer dem tatsächlichen REE. Bei den beiden Ausreißern kam es dadurch zu einer Überschätzung des REE. Da bei der manuellen Berechnung immer der gleiche Bereich von Minute 10 bis 30 analysiert wird, sind Abweichungen wesentlich unwahrscheinlicher und das Verfahren weniger störanfällig.

## 5.5 Fragestellung 5: Postprandiale Thermogenese

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde untersucht, wie sich der EE nach definierter Nahrungsaufnahme verändert und welche Faktoren die Variabilität der postprandialen Thermogenese bestimmen. In einem weiteren Schritt wurde geprüft, in wie weit das Metabolom zur Aufklärung der Variabilität beitragen kann.

### Veränderung EE nach Intervention

Es zeigte sich, dass der prozentuale EEpp unterschiedlich hoch zwischen Männern (26 %) und Frauen (17 %) ist. In absoluten Zahlen war der Unterschied noch deutlicher. Diese Unterschiede wurden auch in Vorgängerstudien gefunden (Weststrate 1993). Sehr auffällig waren die großen individuellen Unterschiede (vgl. Abbildung 21), die zwischen 9 % und 38 % variierten. In einigen Vorgängerstudien wurde sowohl die intraindividuelle (11 %-33 %) (Houde-Nadeau et al. 1993, Weststrate 1993, Visser et al. 1995, Donahoo et al. 2004, Ruddick-Collins et al. 2013) als auch die interindividuelle Variabilität (24 %) bestimmt (Houde-Nadeau et al. 1993). Neben dem Geschlecht gibt es noch etliche Einflussfaktoren auf den EEpp, die jedoch innerhalb unseres homogenen Studienkollektivs und standardisierten Studienablaufs möglichst konstant gehalten wurden. Dazu zählen das Alter (Visser et al. 1995), Unterschiede in der Körperzusammensetzung (Felig et al. 1983, Segal&Gutin 1983, Kinabo&Durnin 1990, Segal et al. 1990, Visser et al. 1995, Reed&Hill 1996, Raben et al. 2003) (Segal&Gutin 1983, Segal 1987, Segal et al. 1990), Unterschiede in der Raumtemperatur (Westerterp-Plantenga et al. 2002) sowie möglicherweise Unterschiede im Fitnesszustand der Personen (Davis et al. 1983, Poehlman et al. 1988, Visser et al. 1995, Ratcliff et al. 2011).

Nach Aufnahme der Mischkost in flüssiger Form lagen die prozentualen Erhöhungen des EEpp (im Mittel 21,8 %) in unserer Studie relativ hoch verglichen zu anderen Studien. Dort fanden die Forscher bei Mischkosternährung Erhöhungen zwischen 6-14 % im Vergleich zum REE-Niveau (Felig et al. 1983, Kinabo&Durnin 1990, Weststrate 1993, Visser et al. 1995, Bissoli et al. 1999). Diese Angaben beziehen sich jedoch auf die ersten 3 bis 5 Stunden nach Nahrungsaufnahme, die Angabe, dass die DIT etwa 10 % des Gesamtenergieumsatzes darstellt, bezieht sich auf 24 Stunden (Westerterp 2004). Diese Unterschiede sind dadurch zu erklären, dass in unserer Studie im Bereich der maximalen Erhöhung des EEpp gemessen wurde, die Bereiche des starken Anstiegs bis zum Bereich des Peaks sowie der langsame Abfall bis zum REE-Niveau (Reed&Hill 1996) wurden nicht berücksichtigt.

Bei Betrachtung der RQ-Kurven zeigen sich deutliche Erhöhungen im Vergleich zum RQ in Ruhe. Im gleichen Messzeitraum (5-Minuten-Intervalle 1-4) liegt der RQ nach Nahrungsaufnahme bei 0,98, in Ruhe bei 0,89. Dies verdeutlicht die Veränderungen im Stoffwechsel, von einer gemischten Fett- und Kohlenhydratoxidation in Ruhe hin zur reinen Glykolyse nach Aufnahme der Mischkost. Die Erhöhungen im RQ nach Nahrungsaufnahme und die damit im Zusammenhang stehenden Veränderungen im Stoffwechsel können auch durch vorangegangene Studienergebnisse verschiedener Forscher bestätigt werden (Nagy&King 1984, Surina et al. 1993, Weststrate 1993, Raben et al. 2003).

### **Veränderung klinische Parameter und Metabolom nach Intervention**

Nach Nahrungsaufnahme haben sich im Urin die Kreatinin- und Cortisol-Konzentrationen, im Serum die NEFA-Konzentration verringert. Das beim Abbau von Fettgewebe freigesetzte NEFA ist ein klinisches Maß für die Fettmobilisation bei katabolier Stoffwechsellage und sinkt in der Nachbrennphase stark aufgrund der Unterdrückung der Fettoxidation und hängt eng mit der Anregung von Insulin zusammen (Hampton et al. 1996, Raben et al. 2003). Dieser Rückgang ist bei allen Probanden unserer Studie, jedoch unterschiedlich ausgeprägt, zu sehen. Der Rückgang der Kreatininkonzentration ist individuell sehr verschieden, bei drei Probanden ist sogar ein Anstieg zu vermerken. Diese starken Unterschiede deuten analog zu Shrestha et al. auf Unterschiede im Energiestoffwechsel hin, da Kreatinin ein wichtiger Metabolit für die Energieproduktion im Muskel darstellt (Shrestha et al. 2017). Große individuelle Unterschiede sind auch bei Cortisol zu beobachten. Um die Gründe für die unterschiedlichen Veränderungen bei Kreatinin und Cortisol finden zu können, müssten weitere Untersuchungen stattfinden.

Erhöhungen nach Nahrungsaufnahme konnten bei den Insulin- und Triglycerid-Konzentrationen gemessen werden. Diese dauerhaften Erhöhungen belegen auch andere Studien, bei den Triglyceriden sinken die Konzentrationen während des gesamten Tages nicht mehr auf die Ruhekonzentrationen (Ahmed et al. 1976, Hampton et al. 1996, Raben et al. 2003, Flint et al. 2007).

Bei allen Studienprobanden konnte ein deutlicher Anstieg in der Insulinkonzentration beobachtet werden. Insulin steigt vor allem nach der Aufnahme von kohlenhydratreicher Nahrung, da der Blutzuckerspiegel gestiegen ist und Insulin als einziges Hormon den Blutzuckerspiegel senken kann. Insulin bewirkt, dass der Zucker aus dem Blut in die Körperzellen aufgenommen wird. Dadurch sinkt der Blutzuckerspiegel. Daher wird von den  $\beta$ -Zellen Insulin ins Blut ausgeschüttet (Raben et al. 2003). Die in unserer Studie gefundenen deutlichen Unterschiede in der Veränderung der Triglycerid-Konzentrationen können möglicherweise aufgrund genetischer Prädispositionen erklärt werden. Demnach kommt es bei manchen Menschen durch die Zufuhr von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten zu einer gesteigerten VLDL-Synthese in der Leber und als Folge daraus zum Anstieg der Serum-Triglyceridkonzentration, bei anderen Menschen zu keinem Anstieg. Probanden, die deutliche Anstiege verzeichnen, sind möglicherweise besonders für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefährdet (Raben et al. 2003).

Keine Veränderungen zeigten die Konzentrationen an Glucose und C-Peptid. Der Anstieg der Blutzuckerkonzentration kann 100 Minuten nach Nahrungsaufnahme nicht mehr nachgewiesen werden. Die Glucose-Konzentration sinkt deutlich schneller als Insulin oder die der Triglyceride, ca. 60 Minuten danach ist bereits wieder das Ruhenniveau erreicht (Ahmed et al. 1976, Raben et al. 2003). Wir konnten mittels Metabolomics zeigen, dass sich postprandial etwa jeder 3. Urinanalyt (51/140) sowie jeder 3. Plasmaanalyt (68/204) zum Ruhewert verändert hat. Nach Korrektur für multiples Testen blieben 14 davon im Urin und 13 davon im Plasma signifikant (vgl. Tabelle 21). In Tabelle 42 sind die einzelnen signifikanten Metabolite aufgelistet und in Klammern jeweils Vergleichsstudien dargestellt, die die gleichen Ergebnisse finden konnten. Viele der auffälligen Metabolite im Plasma konnten auch bereits andere Studien aufzeigen, bei einigen konnte keine Vergleichsstudie gefunden werden. Insgesamt zeigen sich in unserem Studienkollektiv deutliche Anstiege in glykolytischen Metaboliten, die auf einen Verbrauch der Glucose innerhalb der Glykolyse hindeuten, etlichen Aminosäuren und deren Abbauprodukte. Gleichzeitig ist ein Rückgang in verschiedenen Ketokörper zu erkennen. Diese Veränderungen in den verschiedenen Metaboliten deuten analog zu bisherigen Studienergebnissen auf einen Wechsel in der Energiebereitstellung des Körpers von der Beta-Oxidation hin zur Glykolyse an (Zhao et al. 2009, Shrestha et al. 2017). Unsere Studienergebnisse bestätigen analog zu Shrestha et al. und Krug et al. den komplexen Wechsel vom katabolen zum anabolen Stoffwechsel nach einer Mahlzeit (Krug et al. 2012, Shrestha et al. 2017).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist entscheidend, wie die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung ist. Andere Studien konnten aufgrund veränderter Zusammensetzung der Nahrung keinen Anstieg in verschiedenen Aminosäuren (Leucin, Phenylalanin, Tyrosin) aufzeigen (Karimpour et al. 2016), andere Studien beobachteten sogar einen Rückgang bei Leucin oder Isoleucin (Shaham et al. 2008, Ho et al. 2013).

Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass viele der auffälligen Aminosäuren in der aufgenommenen Flüssignahrung enthalten waren und somit nicht eindeutig geklärt werden kann, ob die Erhöhungen darauf oder auf die Veränderungen im Stoffwechsel zurückzuführen sind. Die größten Anstiege konnten bei Vanillinsäure und Maleinsäure, die jedoch auch Inhaltsstoffe der aufgenommenen Nahrung darstellen, nachgewiesen werden.

**Tabelle 42:** Veränderung der signifikanten Metabolite postprandial vs. Ruhewert und Vergleich mit bisherigen Studien

<b>Veränderung</b>	<b>Urin</b>	<b>Plasma</b>
<b>Anstieg</b>		Isoleucin* (3,4)
		<b>Leucin*</b> (4)
		<b>Valin*</b>
		<b>3-Hydroxyisobutansäure</b>
		<b>3-Hydroxyisobutansäure</b>
		Laktat (2,4)
		<b>Alanin*</b> (2,3)
		<b>Lysin*</b>
		<b>Arginin*</b>
		Glutamat/Prolin*
		Glutamin* (2)
		Prolin*
		Asparagin* (2,3)
		Tyrosin*
		Histidin* (2)
		Phenylalanin*
		Aceton
	3-Hydroxyisovalerat	
	Succinate	
	Carnitin	
	Methanol	
	Glycin*	
	<b>Vanillinsäure*</b>	
	<b>Maleinsäure</b>	
	Format	
<b>Rückgang</b>		Acetat (2)
		3-Hydroxybutansäure (2)
		Glycin*
		Mannose
		Kreatinin (4)
	Hippurat	
	Hypoxanthin	

\* – Metabolite waren in der aufgenommenen Flüssignahrung enthalten. Fett markierte sind nach multiplem Testen noch signifikant. In Klammern Übereinstimmung mit folgenden Studien: 1 – (Garg et al. 2016); 2 – (Karimpour et al. 2016); 3 – (Badoud et al. 2015); 4 – (Shrestha et al. 2017)



### **Zusammenhang klinische Parameter/Metabolom mit unterschiedlichen Veränderungen des EE**

Im ersten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern und der Höhe des EEpp untersucht. Bei gemeinsamer Betrachtung von Männern und Frauen konnten Einflüsse der relativen sowie absoluten maximalen Sauerstoffaufnahme, des REE, T3, Kreatinin sowie HDL auf den EEpp gefunden werden. Problem ist jedoch, dass der EEpp bei Männern höher als bei Frauen ist. Zudem bestehen deutliche Unterschiede in den auffälligen Parametern zwischen Männern und Frauen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass sich die Zusammenhänge zum EEpp aufgrund der Geschlechtsunterschiede in den jeweiligen Parametern erklären lassen. Am Beispiel des REE kann dies veranschaulicht werden: der REE ist bei Männern (1732 kcal/Tag) im Schnitt deutlich höher als bei Frauen (1348 kcal/Tag), der EEpp ist ebenfalls bei Männern höher als bei Frauen. Daher gibt es bei geschlechtsunabhängiger Betrachtung einen Zusammenhang zwischen höheren REE-Werten und höheren EEpp-Werten.

Bei geschlechtsgetrennter Betrachtung konnten bei den Frauen Zusammenhänge zwischen HDL- und Glucosekonzentrationen und dem EEpp gefunden werden. Umso niedriger die HDL-Konzentrationen und umso höher die Glucosekonzentrationen in Ruhe sind, desto höher ist der EEpp. Warum es zu diesen Zusammenhängen kommt, kann mit Hilfe der vorliegenden Studie nicht geklärt werden.

Nachdem die unterschiedlichen Veränderungen in den Metaboliten postprandial diskutiert wurden, sollen im weiteren Schritt Verbindungen zwischen den Veränderungen im Metabolom und den interindividuellen Unterschieden in der Veränderung des EEpp analysiert werden. Metabolitendifferenzen, deren Veränderung einen hohen Zusammenhang ( $r > 0.43$ ) mit der Veränderung des EEpp aufwies, sind im Urin Citrat, 3-Hydroxymandelat sowie Hippurat, im Plasma Laktat, Format sowie Succinate. Ein höherer Anstieg im EEpp kann bei Anstieg der Laktat-, Format-, Succinate- sowie Citrat-Konzentrationen, ein geringerer Anstieg im EEpp bei Rückgang der Hippurat- sowie 3-Hydroxymandelat-Konzentrationen festgestellt werden. Nach unserem Kenntnisstand liegen dazu bisher keine vergleichbaren Untersuchungen vor. Insgesamt zeigten sich lediglich geringe Zusammenhänge zwischen einzelnen Metabolitendifferenzen und dem EEpp. Die Höhe der postprandialen Thermogenese hängt mit vielen unterschiedlichen Metabolitenveränderungen zusammen und kann nicht anhand einzelner Metabolitenveränderungen erklärt werden. Wichtig ist nicht die Veränderung eines einzelnen Metabolits, sondern das Zusammenspiel aus vielen verschiedenen Metaboliten.

Um mehr Erkenntnisse zu erhalten wäre es daher in einer zukünftigen Studie interessant, anhand eines multivariaten Ansatzes das komplexe Zusammenspiel in der postprandialen Phase zu verschiedenen Messzeitpunkten zu untersuchen.

## 5.6 Fragestellung 6: Energieumsatz nach körperlicher Aktivität

Analog zur postprandialen Thermogenese wurde im Rahmen dieser Fragestellung untersucht, wie sich der EE nach körperlicher Aktivität verändert und welche Faktoren die Variabilität bestimmen. In einem weiteren Schritt wurde geprüft, in wie weit das Metabolom zur Aufklärung der Variabilität beitragen kann.

### Veränderung EE nach Intervention

Der EE<sub>pe</sub> (betrachtet als Mittelwert) sank innerhalb der ersten 55 Minuten nach Beendigung der Aktivität nicht auf das REE-Niveau. Der Rückgang der abfallenden Kurve des EE<sub>pe</sub> war bis zum Intervall min 30-35 jeweils signifikant, danach flachte die Kurve merklich ab. Die Dauer des Fahrradtests war bei allen Probanden gleich, die Intensität war individuell abgestimmt und lag bei Allen an der IAS. Dadurch wurde der Einfluss, den die Dauer sowie die Intensität auf die Höhe des EE<sub>pe</sub> haben (Gore&Withers 1990, Binzen et al. 2001), eliminiert. Trotz individuell abgestimmter gleicher Belastung konnten große individuelle Unterschiede im Kurvenverlauf des EE<sub>pe</sub> festgestellt werden. Demnach sank bei einzelnen Probanden der EE bereits 30 Minuten nach Beenden der sportlichen Aktivität wieder auf das REE-Niveau, bei anderen Probanden war der EE auch 55 Minuten danach noch um ca. 20 % im Vergleich zum REE erhöht). Anhand einer Logarithmusfunktion konnte für jeden Probanden eine individuelle Steigung sowie y-Achsenabschnitt zum Zeitpunkt der Beendigung des Fahrradtests bestimmt werden. Demnach lag der EE<sub>pe</sub> bei Abbruch des Fahrradtests je nach Probanden zwischen 16 % und 57 % oberhalb des REE-Niveaus. Große individuelle Unterschiede im EE<sub>pe</sub> fanden auch Gore % Withers in ihrem Kollektiv (Gore&Withers 1990). Wir konnten feststellen, dass der RQ in der Erholungsphase nach dem Fahrradtest niedriger als in Ruhe war. Dies bedeutet, dass es aufgrund der intensiven Belastung zum Glykogenabbau und damit zur Leerung der Glykogenspeicher kommt und dadurch zu einer verstärkten Fettoxidation in der Erholungsphase (Maehlum et al. 1986, Brooks&Mercier 1994, Binzen et al. 2001).

### Veränderung klinische Parameter und Metabolom nach Intervention

Im ersten Schritt werden die Veränderungen in den klinischen Parametern nach Ausdauer-test, anschließend die Veränderungen in den Metaboliten diskutiert. 65 Minuten nach der sportlichen Aktivität haben sich die Konzentrationen der Triglyceride, des C-Peptid, des Kreatinins sowie des Cortisols im Vergleich zur Ruhesituation verringert.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatins, dem Energiespeicher der Muskelzellen. Bei unseren Probanden gab es individuell unterschiedlich ausgeprägtem Rückgang, bei einigen Probanden konnten kaum Veränderungen verzeichnet werden. Cortisol stimuliert laut Peake et al. die Lipolyse während der Aktivität, jedoch ist es schwer Cortisol eine exakte Rolle im Fettstoffwechsel während

Sport zuzuordnen (Peake et al. 2014). Verschiedene Studien bestätigen den Rückgang in den Cortisolkonzentrationen mehr als eine Stunde postexercise, jedoch gehen diese von erhöhten Werten direkt nach Belastungsabbruch aus (Starkie et al. 2005, McAnulty et al. 2007) Wir konnten in unserem Kollektiv große individuelle Unterschiede feststellen. Bei den meisten Probanden war ein deutlicher Rückgang zu sehen, bei drei Probanden aber sogar ein Anstieg.

Der bei fast allen Probanden zu verzeichnende leichte Rückgang in den Triglyceriden ist in Einklang mit anderen Studien. Diese Veränderungen reflektieren den Verbrauch von sowohl Muskel- als auch Plasma-Triglyceriden als Brennstoff während der Belastung (Goldberg&Elliot 1987). In unserem Kollektiv ist zwar keine Veränderung in den Insulinkonzentrationen zu verzeichnen, jedoch ein deutlicher Rückgang beim C-Peptid postexercise. Dieses ist in Kombination mit Proinsulin deutlich länger im Blut nachweisbar als Insulin und dient als Messwert der Sekretion der  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse. Die verringerten Werte deuten auf einen niedrigeren Blutzuckerspiegel hin (McAnulty et al. 2007).

Keine Veränderungen konnten bei NEFA, Glucose und Insulin festgestellt werden. Peake et al. sprechen davon, dass die Konzentration der freien Fettsäuren direkt nach Belastungsabbruch und auch danach erhöht sind, gesamt betrachtet es jedoch keine Veränderungen bei NEFA gibt. Individuell betrachtet gibt es jedoch deutliche Unterschiede in den einzelnen Metaboliten von NEFA. Die individuell deutlich unterschiedlichen Veränderungen nach Sport in unserer Kohorte könnten in den Unterschieden in der Zusammensetzung des Körperfetts begründet liegen (Peake et al. 2014).

Analog zu unseren Ergebnissen konnten verschiedene Studien postexercise ebenfalls keine Veränderungen in den Glucosekonzentration (Maehlum et al. 1986, Starkie et al. 2005, McAnulty et al. 2007, Peake et al. 2014) sowie Insulinkonzentrationen im Vergleich zur Ruhesituation nachweisen (Maehlum et al. 1986). Peake et al. konnte einen Rückgang in der Insulinkonzentration im Zeitraum Minute 30-90 nach Belastungsabbruch zeigen (Peake et al. 2014).

Bereits Enea sagte aus, dass akute körperliche Aktivität eine Vielzahl von metabolischen Veränderungen im menschlichen Körper bewirkt und daher definitiv anhand von Metabolomics betrachtet werden sollte (Enea et al. 2010). In unserem Kollektiv veränderte sich jeder 7. Urinanalyt (20/140) und etwa jeder 10. Plasmaanalyt (21/204) nach Belastung. Jeweils 2 davon sind im Urin sowie Plasma nach Korrektur für multiples Testen noch signifikant (vgl. Tabelle 25). Wir konnten einige Metabolite identifizieren, die sich ähnlich wie bereits in der Literatur beschrieben nach körperlicher Aktivität verändert haben (vgl. Tabelle 43). Die meisten der Metabolite, die nach Sport verändert sind, können durch bisherige Studienergebnisse belegt werden. Andere Forscher konnten anhand einer gerichteten MS den Anstieg in der Kombination verschiedener Plasma-Metabolite (Lewis et al. 2010, Peake et al. 2014), andere anhand einer gerichteten NMR die unterschiedlichen

Veränderungen in Urin-Metaboliten aufzeigen (Enea et al. 2010, Pechlivanis et al. 2010, Pechlivanis et al. 2015). Lediglich der Anstieg von Histidin im Urin und der Rückgang von Lysin im Plasma wurden bisher noch in keiner weiteren Studie gefunden.

**Tabelle 43:** Veränderung der signifikanten Metabolite postexercise vs. Ruhewert

	<b>Urin</b>	<b>Plasma</b>
<b>Anstieg</b>	3-Hydroxyisobutansäure (1)  2-Oxovalerat (1) Valin (1,2,4) Aceton (2) Maleinsäure (4,5) Histidin <b>Hypoxanthin (1,3)</b>	3-Hydroxyisobutansäure (1,2,6) 3-Hydroxybutansäure (1,2) <b>Citrat (2,4,5)</b>
<b>Rückgang</b>		Leucin (2,4,6) Isoleucin (1,2,4,6) Lysin Tyrosin (1,2,4) Phenylalanin (2,4)
	Hippurat (1,3)	

Fett markierte sind nach multiplem Testen noch signifikant. In Klammern Übereinstimmung mit folgenden Studien: 1 – (Pechlivanis et al. 2015); 2 – (Pechlivanis et al. 2010); 3 – (Enea et al. 2010); 4 – (Peake et al. 2014); 5 – (Lewis et al. 2010); 6 – (Newgard et al. 2009)

In unseren Ergebnissen zeigen sich ausgeprägte, entgegengesetzte Veränderungen in den Metaboliten. Auf der einen Seite der deutliche Rückgang in den BCAAs (Leucin und Isoleucin) sowie weiteren Aminosäuren, auf der anderen Seite der Anstieg in deren Abbauprodukte (2-Oxovalerat, 3-Hydroxyisobutyrat). Diese Ergebnisse sind in Einklang mit der Sichtweise, dass während der Belastung der Abbau der BCAA verstärkt im ausübenden Muskel stattfindet (Pechlivanis et al. 2015). Diese Hypothese wird noch durch die Ergebnisse bekräftigt, dass die Urinkonzentrationen verschiedener BCAA-Abbauprodukte analog zu Pechlivanis (2013) ebenfalls nach Sport erhöht sind (Pechlivanis et al. 2013). Die unterschiedlichen Veränderungen (erhöhte Lipolyse, Glykogenolyse, Aminosäurenabbau) deuten auf den katabolen Stoffwechsel hin, der selbst 60 Minuten nach Beendigung der sportlichen Aktivität noch anhält (Lewis et al. 2010). Die Ergebnisse bestätigen zudem die Erkenntnisse des RQ, dass es in der Erholungsphase aufgrund der leeren Glykogenspeicher zu einer verstärkten Fettoxidation kommt (Maehlum et al. 1986, Brooks&Mercier 1994, Binzen et al. 2001).

Die deutlichsten Veränderungen konnten bei Hypoxanthin festgestellt werden. Als Zwischenprodukt des katabolen Purinstoffwechsel deuten die hohen Werte nach Belastung auf eine intensive

Belastung und damit verbunden auf hohe ATP-Umsatzraten im ausübenden Muskel hin (Enea et al. 2010, Pechlivanis et al. 2015).

### **Zusammenhang klinische Parameter/Metabolom mit unterschiedlichen Veränderungen des EE**

Analog zum EEpp wurde im ersten Schritt der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern und der Höhe des EEpe untersucht. Bei gemeinsamer Betrachtung von Männern und Frauen zeigte keine der untersuchten Parameter einen signifikanten Zusammenhang zum EEpe, bei den Männern spielt die Harnsäure (je höher der Wert in Ruhe, desto höher der EEpe), bei den Frauen die Triglyceride (je höher der Wert in Ruhe, desto höher der EEpe) eine signifikante Rolle. Die Gründe dafür können anhand dieser Studie nicht konkretisiert werden.

In Kapitel 5.6.2.2 wurden die Veränderungen verschiedener Metabolite nach Belastung betrachtet, nun sollen Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Veränderungen in den Metaboliten und der unterschiedlichen Erholungsfähigkeit der Probanden gezogen werden. Im Urin konnten 5 Metabolite (Methanol, Maleinsäure, 4-Hydroxyphenylacetat, Tyrosin und Vanillinsäure), im Plasma 2 Metabolite (Laktat und Isoleucin) identifiziert werden, die Korrelationen von  $r > 0,5$  aufwiesen. Im Urin konnten Metabolite, die in Verbindung zum Tyrosin- und Katecholaminstoffwechsel stehen, gefunden werden. Die Plasmaergebnisse zeigten, dass eine langsamere Erholungsfähigkeit in Zusammenhang mit einem tendenziellen Anstieg in den Laktat- und Isoleucinkonzentrationen steht. Insgesamt gab es nur wenige Metabolite, die in Verbindung zu den unterschiedlichen Veränderungen des EEpe gebracht werden konnten. Dies liegt eventuell daran, dass die Belastung bei allen Probanden an der IAS lag und es somit aufgrund der individuell betrachtet gleichintensiven Belastung auch zu vergleichbaren Veränderungen im Metabolom kommt. Belege für diese Vermutung können wir an dieser Stelle keine geben. Peake et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass unterschiedliche Belastungsformen zu unterschiedlichen Anpassungen im Stoffwechsel führen (Peake et al. 2014). Um die Ursachen für die gefundenen Ergebnisse zu finden, müssten weitere Untersuchungen stattfinden. Diese Studie dient eher als Grundlage dafür, dass anhand der Metabolitenveränderungen mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Erholungsfähigkeiten der Personen zu finden sind.

Zur genaueren Untersuchung des komplexen Zusammenspiels in der Erholungsphase sollte anhand eines größeren Kollektivs Blut und Urin zu verschiedenen Messzeitpunkten untersucht und anhand eines multivariaten Ansatzes in Verbindung zur Erholungsfähigkeit gebracht werden.

### **Methodische Diskussion (inklusive postprandiale Thermogenese)**

Als Metabolomics-Methode wurde im Rahmen der Fragestellung die ungerichtete NMR eingesetzt. Da sich eine große Anzahl verschiedener Stoffwechselwege postprandial sowie postexercise verändern und einige davon bisher weitgehend unbekannt sind, bietet die ungerichtete NMR-

Methode die Chance mögliche unbekannte Analyten aufzudecken (Krug et al. 2012). Ein Problem besteht darin, dass nur etwa 20-30 % der entdeckten Analyten mittels Vergleiches mit verschiedenen Datenbanken identifiziert werden können.

Die IK gilt als Goldstandardmethode zur Bestimmung des REE, jedoch kann damit nicht unbegrenzt lange der EE gemessen werden. Aufgrund der begrenzten Messdauer haben wir uns beim EEpp für den Bereich min 60-90 postprandial, beim EEpe min 15-55 postexercise entschieden. Beim EEpp war das Ziel den Bereich der größten Erhöhung postprandial, definiert nach bisherigen Studienergebnissen angepasst auf unser Studienkollektiv, zu messen, beim EEpe den frühesten möglichen Bereich nach Belastungsende. Längere Messungen wären mittels Maskensysteme möglich gewesen, jedoch wäre dann ein Vergleich mit dem REE (Haubensystem) nicht ohne Probleme möglich gewesen. Beim Gerätevergleich des Maskensystems mit dem Haubensystem (vgl. Kapitel 4.4) zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Messverfahren. Die ideale Lösung für unbegrenzte EE-Messungen wäre eine Messkammer. Ein solches System ist jedoch extrem kostenaufwändig und stand nicht zur Verfügung.

Blut- und Urinproben wurden lediglich einmalig, zu Minute 100 postprandial sowie Minute 65 nach Belastungsabbruch, standardisiert jeweils 10 Minuten nach Beendigung der EE-Messung, genommen. Interessant wäre es sicherlich gewesen Blut- und Urinproben zu verschiedenen Messzeitpunkten, beispielsweise direkt nach Belastungsabbruch, gehabt zu hätten. Der Fokus in der Studienplanung lag anfangs jedoch verstärkt auf dem EE und nicht auf Metabolomics. Diese Studie kann als Pilotstudie zum Thema Metabolomics angesehen werden. In einer aktuellen neuen Studie am MRI wurde das Studiendesign erweitert und den Probanden Blut direkt nach Belastungsabbruch sowie zu weiteren Messzeitpunkten entnommen und anschließend analysiert.

Der Kurvenverlauf des EEpe wurde im Sinne des höchsten  $R^2$  mit Hilfe einer Logarithmusfunktion geschätzt. Dies bietet für die weiteren Auswertungen die Möglichkeit, anhand des y-Achsenabschnitts und der Steigung, Informationen über den EE-Verlauf nach Belastung zu erhalten. Inwieweit dadurch der genaue Kurvenverlauf des EEpe widergespiegelt werden kann ist offen.

## **5.7 Fragestellung 7: Zusammenhang von REE, MM oder Geschlecht und dem Metabolom**

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde anhand der Querschnittsstudie KarMeN der Zusammenhang zwischen Urin- und Plasmametaboliten-Profilen und dem REE bzw. der MM bei gesunden Probanden unter Ruhebedingungen untersucht. Wie bereits beschrieben ist die FFM (MM) die wichtigste Determinante für den REE in einer gesunden Population. In der geschlechtsgetrennten Analyse für den REE bzw. die MM konnten sowohl im Urin als auch im Plasma keine Metabolitenprofile für eine

zuverlässige Vorhersage gefunden werden (vgl. Tabelle 30, Tabelle 31 und Tabelle 31). Unsere Studienergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Frisard et al. und Stretch et al., die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Metabolitenprofilen und dem Energiestoffwechsel finden konnten (Frisard et al. 2007, Stretch et al. 2012). Die beiden Studien dienen jedoch nur teilweise als Vergleichsbasis, denn bei Frisard et al. wurden nur Marker des oxidativen Stresses, bei Stretch et al. nur 63 Urin-Metabolite bei Krebspatienten in die Analysen integriert. Unsere umfangreichen Ergebnisse der KarMeN-Studie basierend auf einem Multi-Plattform-Metabolomics-Ansatz im Urin sowie Plasma offenbaren nun, dass auch in einer gesunden Population kein Metabolitenprofil zur Vorhersage des REE existiert. Warum sich bei getrennter Betrachtung von Männern und Frauen die vorhandenen Unterschiede innerhalb der MM bzw. des REE nicht im Urin- und Plasmametaboliten-Profil widerspiegeln kann anhand unserer Studienergebnisse nicht geklärt werden.

Bei geschlechtsunabhängiger Betrachtung konnte die MM in verschiedenen Studien zumindest teilweise anhand von Metabolitenprofilen erklärt werden (Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2013, Lustgarten et al. 2013, Korostishevsky et al. 2016). Stretch et al. konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden das Geschlecht sowie die MM sehr exakt (Vorhersagegenauigkeit der MM lag bei 90 %) mit Hilfe von Urinmetaboliten vorhersagen (Stretch et al. 2012). Insgesamt konnte in den bisherigen Studien zur MM jedoch nicht eindeutig geklärt werden, inwieweit die Unterscheidung der MM der Unterscheidung zwischen Männern und Frauen entspricht. Viele der wichtigsten Metabolite in der Vorhersage der MM stimmten mit denen in der Vorhersage des Geschlechts überein (Stretch et al. 2012). Innerhalb der KarMeN-Kohorte konnte mittels der gemeinsamen Analyse von Männern und Frauen eine hohe Übereinstimmung zwischen den Urin- und Plasmametaboliten und der MM bzw. des REE gefunden werden ( $R^2 > 0.5$ ; vgl. Tabelle 33). Auch die Vorhersage der mittels Tertileinteilung kategorial betrachteten Variablen zeigte sowohl im Urin als auch Plasma sehr gute Vorhersagegenauigkeiten von bis zu 93 % für den REE bzw. bis zu 98 % für die MM (vgl. Tabelle 34). Weiterhin konnten wir eine hohe Übereinstimmung zwischen den Top 20 Metaboliten, die für die Vorhersage des REE und des Geschlechts entscheidend sind, finden. Im Plasma waren 13/20, im Urin 11/20 Metaboliten identisch. Für die MM konnten wir sehr ähnliche Ergebnisse zeigen: 12 der Top 20 Metaboliten im Plasma bzw. 14 der Top 20 Metaboliten im Urin stimmten überein. Unsere Studienergebnisse unterstreichen damit die einzelnen Vermutungen bisheriger Forscher, dass die Unterschiede in der MM (in unserem Fall auch die Unterschiede im REE) auf die Metabolitenunterschiede zwischen den Geschlechtern zurückzuführen sind [vgl. (Stretch et al. 2012)].

Bezüglich der MM wurden bereits hauptsächlich anhand linearer Regressionsmodelle Zusammenhänge zwischen verschiedenen einzelnen Metaboliten und der MM aufgezeigt (Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2013, Lustgarten et al. 2014, Korostishevsky et al. 2016). Im Rahmen von

Vorhersagemodellen wie in unserer Studie sollte der Fokus nicht auf den einzelnen Metaboliten, sondern auf dem Metabolitenprofil liegen. Dennoch konnten wir anhand des Metabolitenprofils einzelne Metabolite identifizieren, die zur Vorhersage der MM bzw. des REE wichtiger als andere Metabolite sind. Innerhalb der Liste der Top 20 Metaboliten für die MM konnten viele bereits von anderen Forschern entdeckt werden, einige wurden jedoch noch nicht erwähnt. Unter die bereits bekannten Metabolite fallen im Plasma Kreatinin (Lustgarten et al. 2013, Korostishevsky et al. 2016), Valin (Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2014, Korostishevsky et al. 2016), Leucin (Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2014, Korostishevsky et al. 2016) und Harnsäure (Korostishevsky et al. 2016), im Urin Kreatinin (Eisner et al. 2010, Stretch et al. 2012), Citrat (Eisner et al. 2010) und 3-Indoxylsulfat (Eisner et al. 2010, Stretch et al. 2012). Nach unserem Kenntnisstand in diesem Zusammenhang noch nicht erwähnt wurden im Plasma Glycin, Sphingomyelin C18:1 und Sphingomyelin C16:1, im Urin 4-Deoxythreoninsäure,  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure und Gluconsäure. Mit der Ausnahme von Glycin konnten die gleichen Metabolite auch in der Liste der Top 20 Metabolite für den REE identifiziert werden – jedoch gibt es hierfür keine Vergleichsstudien.

Die meisten der beschriebenen Metabolite spielen nicht nur eine wichtige Rolle in der Vorhersage des REE bzw. der MM, sondern auch in der Unterscheidung zwischen Männern und Frauen. Die folgenden Metabolite zeigten höhere Konzentrationen bei Männern im Vergleich zu Frauen (analog dazu höhere Konzentrationen bei hohem REE bzw. hoher MM): Kreatinin, Leucin, 4-Deoxythreoninsäure und Harnsäure. Diese Metabolite sind entweder im Muskelenergiestoffwechsel involviert (Kochhar et al. 2006, Slupsky et al. 2007, Psihogios et al. 2008, Rasmussen et al. 2011, Xiao et al. 2014) und dort durch die höhere Muskelmasse bei Männern beeinflusst (Margolis et al. 2012) oder deren Funktion ist noch unbekannt (Kassel et al. 1986, Rist et al. 2017). Es ist wahrscheinlich, dass die Geschlechtsunterschiede ein Grund für die unterschiedliche Produktion von muskelspezifischen Metaboliten sind. Bei anderen identifizierten Metaboliten konnten niedrigere Konzentrationen bei Männern im Vergleich zu Frauen nachgewiesen werden (analog dazu niedrigere Konzentrationen bei hohem REE bzw. hoher MM): Glycin, Sphingomyelin C18:1, Citrat und 3-Indoxylsulfat. Die Gründe dafür sind nicht bei allen Metaboliten bekannt. Beim Glycin könnte es aufgrund genetischer Polymorphismen sein (Mittelstrass et al. 2011, Ruoppolo et al. 2014, Krumsiek et al. 2015), beim Citrat sind die Gründe größtenteils spekulativ. Da ein weiterer Zwischenmetabolit des Citratzykluses, die  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure, ebenfalls höhere Konzentrationen bei Frauen im Vergleich zu Männern aufzeigt, könnte dies auf einen allgemeinen Unterschied im Citratzyklus zwischen Männern und Frauen hindeuten (Zuppi et al. 1997, Kochhar et al. 2006, Saude et al. 2007, Slupsky et al. 2007, Psihogios et al. 2008, Rasmussen et al. 2011, Rist et al. 2017).

Im weiteren Schritt wurde überprüft, inwieweit ein Metabolitenprofil für den REE adj. MM existiert. Sowohl in der getrennten als auch der gemeinsamen Betrachtung für Männer und Frauen konnte



kein Metabolitenprofil für den REE adj. MM gefunden werden. Die Tatsache, dass auch in der gemeinsamen Analyse von Männern und Frauen kein Metabolitenmuster für den REE adj. MM gefunden werden konnte, bestärkt die Aussage, dass die gefundenen Metabolitenprofile für den REE nicht auf die Unterschiede im Stoffwechsel zurückzuführen sind, sondern ausschließlich auf die Unterschiede in der MM, die wiederum auf den Unterschieden zwischen den Geschlechtern beruhen. Die nachgewiesene Unterscheidung zwischen hoher und niedriger MM bzw. hohem und niedrigem REE liegt demnach ausschließlich daran, dass sich verschiedene Metabolite zwischen Männern und Frauen unterscheiden und sich diese Unterschiede zwischen den Geschlechtern auch in der MM bzw. dem REE widerspiegeln.

Viele der bisherigen Metabolomics-Studien wurden mit Patienten oder Risikogruppen durchgeführt, bei denen davon auszugehen ist, dass es Abweichungen zum Metabolom von Gesunden gibt. Zusammenhänge zwischen physiologischen Körperfunktionen und dem Metabolitenprofil können so nicht identifiziert werden. Deshalb wurde beim KarMeN-Studienkollektiv besonderer Wert auf die Rekrutierung gesunder Studienteilnehmender gelegt, was sowohl durch ärztliche Anamnese als auch durch ausführliche klinische Untersuchungen gewährleistet wurde. Einige Vergleiche unserer Studienergebnisse mit bisherigen Studien sind daher nur schwer zu interpretieren.

Viele der bisherigen Studien, die den Zusammenhang zwischen dem menschlichen Metabolom und der MM oder dem Geschlecht untersucht haben, begrenzten ihre Analysen auf eine Körperflüssigkeit und bezogen sich nur auf eine analytische Methode (Kochhar et al. 2006, Slupsky et al. 2007, Lawton et al. 2008, Psihogios et al. 2008, Bertram et al. 2009, Jourdan et al. 2012, Lustgarten et al. 2013, Lustgarten et al. 2014, Korostishevsky et al. 2016). Wir untersuchten sowohl Plasma- als auch Urinproben und kombinierten verschiedene analytische Methoden mit gerichteten und ungerichteten Herangehensweisen um ein möglichst breites Spektrum des Metaboloms darzustellen. Dadurch konnten insgesamt 973 Analyten im Plasma und Urin vieler verschiedener chemischer Klassen gemessen werden. Da manche Metabolite mit mehr als einer Methode identifiziert wurden und einige Metabolite mehrere Signale in den ungerichteten Methoden hinterlassen, ist die Anzahl einmaliger Metabolite erheblich geringer. Dieser Umstand kann jedoch auch als Art Qualitätskontrolle unserer Analysen dienen, da die Korrelationen dieser Metabolite zwischen den Methoden in den meisten Fällen sehr hoch waren.

Die Datenanalyse erfolgte anhand drei verschiedener Algorithmen, die für die Analyse von großen Metabolomics-Datensätze und die kreuzvalidierte Vorhersagemodellierung geeignet sind. Dies ermöglicht die Vorhersage anhand unbekannter Proben und bringt Metabolitenprofile hervor, die für die korrekte Vorhersage wichtig sind. Jeder dieser drei Algorithmen hat eine verschiedene Herangehensweise, verfolgt aber das gleiche Ziel. Nur Metabolite, die in allen drei Algorithmen eine hohe Wichtigkeit aufwiesen, wurden als biologisch relevant betrachtet und weiter diskutiert.

Dadurch wurden eventuell methodenspezifische Metabolite ausgeschlossen, die nur im Rahmen eines Algorithmus wichtig waren.

## 5.8 Fragestellung 8: Körperfettgehalt und Metabolom

### Körperfettgehalt

Es besteht das Problem, dass es keine allgemeingültige Festlegung von Grenzwerten zur Beurteilung des Körperfettanteils gibt. Die Einteilung in Normal-, Übergewicht und Adipositas ist uneinheitlich und erfolgt in den meisten Studien anhand des BMI (Karelis et al. 2004, Bobbioni-Harsch et al. 2012, Ortega et al. 2013, Huh et al. 2017, Rotar et al. 2017). Zwar korreliert der prozentuale Körperfettanteil stark mit dem BMI, dennoch unterscheiden sich die Prävalenzen von Normal-, Übergewicht und Adipositas zwischen den beiden Einteilungen. Die Limitationen des BMI wurden auch in der vorliegenden Studienpopulation deutlich. Anhand des BMI wurde die Anzahl adipöser Personen, wie auch bei Kennedy et al. und Gomez-Ambrosi et al., unterschätzt (Kennedy et al. 2009, Gomez-Ambrosi et al. 2012). Sechs Prozent der Probanden wurden nach dem BMI fälschlicherweise als normal- oder übergewichtig klassifiziert, obwohl diese nach dem Körperfettanteil als adipös galten. Da die Erfassung des Körperfettanteils die genauere Methode zur Beurteilung der Körperzusammensetzung ist, wurde die Klassifikation nach dem Körperfettanteil, in der vorliegenden Arbeit die Einteilung nach Pasco et al. (Pasco et al. 2014), verwendet. Dennoch ist anzumerken, dass es keine einheitlichen international anerkannten Werte zur Beurteilung von Normal-, Übergewicht und Adipositas anhand des Körperfettanteils gibt. Andere Einteilungen würden wiederum andere Prävalenzen mit sich bringen, weshalb eine einheitliche Definition dringend notwendig ist.

In vielen verschiedenen klinischen Parametern konnten Unterschiede zwischen Normalgewichtigen und Adipösen festgestellt werden. Triglyceridwerte sowie der HOMA-Index nahmen mit Anstieg des Körperfettgehalts zu, die HDL-Cholesterinkonzentration ab. Unterschiede konnten zudem im Fett- und Glucosestoffwechsel, bei der Harnsäure, bei den Leukozyten, beim GGT, TSH basal sowie REE gefunden werden (vgl. Tabelle 38).

Mit dem Ziel mehr Informationen zum Stoffwechsel und damit verbunden zu den zugrundeliegenden Mechanismen bei der Entstehung von Adipositas zu erhalten, wurden insgesamt 180 Metabolite aus gerichteten Analysen der LC-MS und NMR zwischen Normalgewichtigen und Adipösen verglichen. In den metabolisch gesunden Subgruppen unterschieden sich zwischen MHNW und MHO nach Bonferroni-Korrektur 29 Metabolite (Asparagin, Acetat, Methanol, verschiedene Lyso-Phosphatidyl-Choline, Diacyl-Phosphatidyl-Choline sowie Acyl-Alkyl-Phosphatidyl-Choline) signifikant. In den metabolisch kranken Subgruppen konnten Unterschiede in 73 verschiedenen Metaboliten festgestellt werden (Glycin, Methionin, Serin, Harnstoff, Octadecenoyl-Carnitin, Hydroxy-

Sphingomyelin 22.2, verschiedene Lyso-Phosphatidyl-Choline, Diacyl-Phosphatidyl-Choline sowie Acyl-Alkyl-Phosphatidyl-Choline).

Kochhar et al. konnten bei Dimethylamin, Laktat, Glycin sowie Citrat Unterschiede zwischen BMI-Klassen finden (Kochhar et al. 2006). Analog zu unseren Ergebnissen konnten Cheng et al. in Asparagin, Carnitin, Cholin, Lysin sowie Tyrosin signifikante Zusammenhänge zum BMI aufzeigen. Außerdem fand er noch Zusammenhänge bei Alanin, Citrullin, Cotinin, Dimethylglycine, Glycine, Isoleucin, Kreatin, Kynureninsäure, Leucin, Ornithin, Phenylalanin, Prolin, Valin und Xanthosin (Cheng et al. 2012). Die Unterschiede in BCAA zwischen normalgewichtigen und adipösen Personen konnte auch Newgard nachweisen (Newgard et al. 2009). Diese Zusammenhänge konnten anhand der Ergebnisse des vorliegenden Studienkollektivs jedoch nicht bestätigt werden.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse zu beachten ist, dass bei den adipösen Phänotypen der Männeranteil höher (ca. 70 %) ist im Vergleich zu den normalgewichtigen Phänotypen (ca. 50 %). Da zwischen Männern und Frauen große Unterschiede im metabolischen Profil bestehen (Kochhar et al. 2006, Slupsky et al. 2007, Psihogios et al. 2008, Bertram et al. 2009, Mittelstrass et al. 2011, Ruoppolo et al. 2014, Krumsiek et al. 2015, Rist et al. 2017) verstärkt dies die Tendenz, dass zwischen Normalgewichtigen und Adipösen signifikante Unterschiede in den verschiedenen Metaboliten gefunden werden konnte.

Obwohl verschiedene Personen den gleichen Körperfettanteil haben, sind sie dennoch nicht gleichermaßen von Krankheiten betroffen. Auch innerhalb der Normalgewichtigen bzw. Adipösen gibt es große individuelle Unterschiede bezüglich des Stoffwechsels. Wie eingangs beschrieben wirkt sich also eine gestörte Energiebilanz nicht gleichmäßig auf die Entwicklung der Adipositas und die damit verbundenen gesundheitlichen Folgen aus. So gibt es normalgewichtige Personen, die trotz ihres geringen Körperfettanteils bereits krankhafte Veränderungen im Stoffwechsel aufzeigen (Ruderman et al. 1981) und auf der andern Seite Adipöse, die auf metabolischer Ebene gesund sind (Karelis et al. 2004, Mathew et al. 2016).

Um ein besseres Verständnis für diese Unterschiede und damit verbunden für die Entstehung metabolischer Krankheit zu bekommen, wurde im weiteren Verlauf die metabolische Gesundheit definiert und anhand klinischer Parameter sowie des Metaboloms charakterisiert.

### **Metabolische Gesundheit**

Da in der Literatur keine einheitliche Definition metabolischer Gesundheit existiert (Karelis et al. 2004, Wildman et al. 2008) (vgl. Tabelle 4), wurde im Rahmen dieser Fragestellung eine eigene Definition entwickelt. Dabei wurden die Insulinsensitivität und/oder die Absenz des metabolischen Syndroms als Definitionsgrundlage verwendet. Die Komponenten des metabolischen Syndroms

stehen im engen Zusammenhang mit einem erhöhten metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungsrisiko und werden daher als geeignete Definitionskriterien angesehen. Da die Insulinresistenz bei der Entstehung metabolischer Krankheit jedoch eine zentrale Rolle spielt, wird empfohlen, diese neben den Werten der Nüchternblutglucose mit in die Definition einzubeziehen. Beim Studienkollektiv der KarMeN- und ReMo-Studie wurde metabolische Gesundheit bzw. Krankheit folglich durch Blutdruck, Triglyceride, HDL-Cholesterin sowie den glykämischen- und Insulinresistenz-Status bestimmt. Insgesamt kann die vorgenommene Einteilung des Studienkollektivs als plausibel angesehen werden, jedoch ist ein Vergleich mit vorangegangenen Studienergebnissen aufgrund der unterschiedlichen Populationen und Klassifikationen nicht immer so ohne weiteres möglich. Die Festlegung einheitlicher international anerkannter Definitionskriterien für die MHO- und MONW-Phänotypen sind daher von großer Bedeutung. Auch für die Prävention und Diagnose metabolischer Krankheit in der Praxis ist eine festgelegte Definition metabolischer Gesundheit von Bedeutung.

In unserem Studienkollektiv wurden nach der beschriebenen Definition metabolischer Gesundheit 16 % der Normalgewichtigen als metabolisch krank bzw. 26 % der Adipösen als metabolisch gesund kategorisiert. Damit lagen die beiden Anteile in der Spanne zuvor ermittelter Prävalenzen, die je nach Studie zwischen 10 % und 40 % der Adipösen als MHO (Brochu et al. 2001, Aguilar-Salinas et al. 2008, Wildman et al. 2008) bzw. zwischen 5 % und 30 % der Normalgewichtigen als MONW (Meigs et al. 2006, Wildman et al. 2008, Lee et al. 2011) einstufen. Einige der Vergleichsstudien hatten nicht so strenge Vorgaben hinsichtlich Medikation, Vorerkrankungen oder ähnliches wie in der vorliegenden Studie. Da ausschließlich gesunde Probanden an der KarMeN- und ReMo-Studie teilnahmen, wäre eine noch höhere Anzahl an MHO bzw. eine geringere Anzahl an MONW vorstellbar gewesen. Bezüglich der Geschlechtsverteilung entsprach das Verhältnis von gesund zu krank bei Normalgewicht und Adipositas bei Männern in etwa dem bei Frauen. Aufgrund der vorliegenden Verteilung können daher gemeinsame Aussagen für beide Geschlechter getroffen werden.

### **MHO vs. MOO**

Der MHO-Phänotyp wies im Vergleich zum MOO-Status geringere Werte bei Gewicht, BMI, absoluter Fettmasse sowie einen verminderten Taillenumfang auf. Zwar lag beim viszeralen Fettgehalt kein signifikanter Unterschied vor, dennoch wiesen die kranken Adipösen höhere Werte auf. Eine verminderte viszerale Fettmasse steht im Einklang mit vorangegangenen Ergebnissen. Sie stellt eine bedeutende Determinante des schützenden metabolischen Profils des MHO-Phänotypen dar und steht im engen Zusammenhang mit einem verminderten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko (DAG 2014). Die metabolisch Kranken zeigten analog bisheriger Studien einen höheren Blutdruck (Primeau et al. 2011).

Im Blick auf den Fettstoffwechsel wurden signifikante Abweichungen der Triglycerid- und HDL-Cholesterinkonzentrationen gefunden. Auch vorherige Studien kamen zu diesem Ergebnis (Karelis et al. 2005, Yoo et al. 2013). Der MHO-Status des Studienkollektivs ließ sich daher gegenüber MOO-Personen anhand eines günstigeren Lipidprofils charakterisieren.

Bezüglich des Glucosestoffwechsels wurden bei der vorliegenden Studienkohorte keine signifikanten Abweichungen in der Glucosekonzentration ermittelt. Werte des Insulins und des HOMA-Indexes unterschieden sich jedoch signifikant zwischen metabolisch gesund und krank. Bei vorangegangenen Studien wurden bereits niedrigere Glucose, Insulin sowie HOMA-IR-Werte festgestellt (Brochu et al. 2001). Die Insulinresistenz gilt bei der Entstehung metabolischer Krankheit als zentrale Determinante (Seo&Rhee 2014, Munoz-Garach et al. 2016).

Die Harnsäurekonzentration als Parameter des Purinstoffwechsels zeigten keine Abweichungen zwischen den gesunden und kranken Subgruppen. Es sind keine bisherigen Studienergebnisse zum Purinstoffwechsel gesunder und kranker Adipöser bekannt.

Im Blutbild ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden und kranken Phänotypen erkennen, die Leukozytenkonzentration war jedoch bei MHO tendenziell geringer ( $p=0,052$ ). Phillips & Perry zeigten eine verminderte Anzahl an Leukozyten und damit verbunden einen vorteilhaften Entzündungsstatus bei MHO (Phillips&Perry 2013). Da sich die Anzahl der weißen Blutkörperchen zwischen gesunden und kranken Personen nicht signifikant unterschied und keine weiteren Entzündungsmarker, wie C3, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  oder PAI-1 erfasst wurden, können die MHO der Studienkohorte gegenüber den MOO nicht eindeutig durch ein vorteilhafteres Entzündungsprofil beschrieben werden.

Hinsichtlich der Leberfunktion wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Vorangegangene Studien stellten hingegen einen geringeren Leberfettgehalt und auch vorteilhafte Leberenzymwerte bei MHO fest (Messier et al. 2010). Die Parameter der Nierenfunktion unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Zur Rolle der Niere im Blick auf den metabolischen Status sind bisher keine Ergebnisse bekannt.

Im Blick auf die Schilddrüsenfunktion gab es bei MHO signifikant höhere fT4- und niedrigere TSH basal-Spiegel, die Tendenz geht daher in Richtung einer Schilddrüsenüberfunktion, die von MOO in Richtung einer Unterfunktion. Dennoch lagen die Mittelwerte im normalen Bereich (Gressner&Arndt 2007). Welche Bedeutung den veränderten Werten zuzusprechen ist, bleibt aufgrund fehlender Vergleichsstudien unklar.

### **MONW vs. MHNW**

Der MONW-Phänotyp zeichnete sich im Vergleich zu MHNW durch ein höheres Gewicht, einen höheren BMI, eine höhere Fettmasse, eine höhere viszerale Fettmasse sowie einen höheren

Taillenumfang aus. Die Ergebnisse der Anthropometrie und Körperzusammensetzung stehen im Einklang mit den Resultaten bisheriger Studien (Zavaroni et al. 1989, Dvorak et al. 1999). Die viszerale Fettmasse stellt, wie bereits erwähnt, eine bedeutende Determinante metabolischer Krankheit dar und scheint bei der Entwicklung des ungünstigen metabolischen Profils eine zentrale Rolle einzunehmen (Seo&Rhee 2014, Munoz-Garach et al. 2016). Darüber hinaus zeigte sich bei MONW, wie auch in bisherigen Studienergebnissen (Zavaroni et al. 1989), ein höherer Blutdruck als bei MHNW.

Der MONW-Status ließ sich durch einen ungünstigeren Fettstoffwechsel, gekennzeichnet durch höhere Triglycerid- und LDL-Cholesterinkonzentrationen, kennzeichnen. Die Gründe für die Unterschiede sind aufgrund fehlender Vergleichsstudien unklar. Entgegen der literaturbasierten Erwartung unterschieden sich jedoch die Werte des HDL-Cholesterins nicht (Zavaroni et al. 1989).

Der glykämische und Insulinresistenz-Status war aufgrund höherer Glucose- und Insulinwerten sowie einem höheren HOMA-Index bei MONW als weniger günstig zu bewerten. Diese Resultate decken sich weitestgehend auch mit denen bisheriger Studien (Seo&Rhee 2014, Munoz-Garach et al. 2016).

Im Blutbild konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden und kranken Subgruppen festgestellt werden, die Leukozytenkonzentration war jedoch bei MONW tendenziell höher ( $p=0,065$ ). Phillips & Perry zeigten eine erhöhte Anzahl an Leukozyten und damit verbunden einen nachteiligen Entzündungsstatus bei MONW (Phillips&Perry 2013). Um in unserem Studienkollektiv eine genaue Aussage über das Inflammationsprofil bei MONW treffen zu können, wären weitere Entzündungswerte notwendig gewesen.

Im Blick auf die Leberfunktion konnten keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Leberwerten zwischen MHNW und MONW festgestellt werden. In der Literatur wird der Leberfettgehalt jedoch als ein interessantes Definitionskriterium metabolischer Gesundheit diskutiert (Stefan et al. 2008, Roberson et al. 2014) und in vorangegangenen Studien wurden veränderte Leberenzymwerte aufgezeigt. Die verminderten Werte der GFR bei MONW lassen auf eine schlechtere Nierenfunktion in dieser Gruppe schließen (Renz 2014). Vergleichsstudien dazu liegen keine vor. Hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion konnten in den verschiedenen Schilddrüsenwerten keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen nachgewiesen werden.

Beim Großteil der untersuchten Parameter konnten im vorliegenden Studienkollektiv ähnliche Ergebnisse verglichen mit den bisherigen Studienergebnissen gefunden werden. Entgegen den Literaturergebnissen konnten jedoch in den Leberwerten und bei den Leukozytenkonzentrationen, als Marker der Inflammation, keine signifikanten Unterschiede zwischen metabolisch Kranken und Gesunden nachgewiesen werden. Zusätzlich zu den bisherigen Studienergebnissen wurden teilweise signifikante Unterschiede in Schilddrüsenwerten sowie Parameter der Nierenfunktion ermittelt.

Wie bereits beschrieben konnten bei einigen Parametern Veränderungen mit Zunahme des Körperfettanteils identifiziert werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob diese Parameter tatsächlich geeignete Determinanten metabolischer Gesundheit bzw. Krankheit darstellen, oder ob diese eher vom Körperfettanteil abhängig sind. Inwieweit die gemessenen Unterschiede zwischen den metabolisch Gesunden und Kranken auf den Effekt des erhöhten Körperfettanteils in den Subgruppen zurückzuführen ist oder aufgrund der metabolischen Veränderung auftritt, kann nicht geklärt werden.

Keine Veränderung mit zunehmendem Körperfett zeigte sich bei den Schilddrüsenparametern. Die Unterschiede in fT4 und TSH basal zwischen MHO und MOO sind daher sehr interessant, können jedoch aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht weiter betrachtet werden.

Der systolische und diastolische Blutdruck stellt nach den vorliegenden Untersuchungen den geeignetsten Parameter zur Unterscheidung metabolischer Gesundheit und Krankheit dar, da dieser sich sowohl bei den Subgruppen der Normalgewichtigen als auch der Adipösen signifikant unterschied, jedoch nicht mit zunehmendem Körperfettanteil anstieg. Zur Validierung dieser Ergebnisse werden jedoch weitere Studien benötigt. Die genauen Mechanismen, die zur Erhöhung des Blutdrucks führen sind zudem nicht ausreichend erforscht (Hahn et al. 2006).

### **Metabolomics**

Im weiteren Schritt wurde mit Hilfe des Metaboloms versucht die zugrundeliegenden Mechanismen bei der Entstehung metabolischer Krankheit weiter aufzuklären. Durch sie sollen Biomarker identifiziert werden, die zur besseren Unterscheidung von metabolischer Gesundheit und Krankheit dienen (Batch et al. 2013).

Bei der univariaten Analyse zeigte sich, dass sich nach Bonferroni-Korrektur lediglich 3 Metabolite bei den Normalgewichtigen bzw. kein Metabolit bei den Adipösen signifikant zwischen metabolisch Gesunden und Kranken unterschieden (vgl. Abbildung 20). Alanin, Phosphatidylcholin C32.1 sowie C34.4 wiesen bei den MONW höhere Konzentrationen als bei den MHNW auf.

Vorgängerstudien zeigten deutlich höhere Konzentrationen in den BCAA und Veränderungen in damit Verbindung stehenden Metaboliten (Felig et al. 1969, Batch et al. 2013, Wiklund et al. 2014, Chen et al. 2015, Allam-Ndoul et al. 2016, Gao et al. 2016). Demnach könnten BCAAs zukünftig vielversprechende Biomarker zur Identifizierung metabolischer Krankheit darstellen (Batch et al. 2013). Unterschiede wurden zudem in Acylcarnitinkonzentrationen (Batch et al. 2013, Chen et al. 2015, Gao et al. 2016), aromatischen Aminosäuren, vor allem Phenylalanin (Wiklund et al. 2014, Chen et al. 2015),  $\alpha$ -1-Glykoprotein (Wiklund et al. 2014),  $\alpha$ -Amino adipinsäurekonzentrationen (Guidetti&Schwarcz 2003, Wang et al. 2013, Gao et al. 2016), beim Propanoatstoffwechsel (Chen et al. 2015), Fettsäuren und Phospholipiden (Wiklund et al. 2014, Chen et al. 2015) ermittelt werden.

Diese Befunde aus vorangegangenen Studien konnten in unserem Studienkollektiv nicht bestätigt werden.

Beim Vergleich zwischen MHNW und MOO, kommen zu den 29 Metaboliten, die sich zwischen MHNW und MHO unterscheiden, 51 weitere Metabolite (Carnitin, Octadecenoyl-Carnitin, Lysin, Methionin, Serin, 4-Hydroxyphenylacetat, Aceton, Glycolsäure, Hippurat, Methylsuccinate, Succinate, Pyruvat, Tyrosin, Uracil, Harnstoff, verschiedene Lyso-Phosphatidyl-Choline, Diacyl-Phosphatidyl-Choline, Acyl-Alkyl-Phosphatidyl-Choline sowie Sphingomyeline) hinzu (insgesamt n=80), die sich zwischen diesen beiden Phänotypen signifikant unterscheiden (vgl. Abbildung 30). Diese zusätzlichen 51 Metabolite, die zur Gruppe MOO signifikant wurden, sind vermutlich aufgrund eines Mischeffektes aus Adipositas und den Veränderungen im metabolischen Zustand signifikant.

### **Multivariater Ansatz**

Neben den univariaten Vergleichen der Metabolite wurde im Folgenden auch ein multivariater Vergleich als Gesamtpool aller Metabolite zwischen den einzelnen Subgruppen durchgeführt. Mittels einer zweidimensionalen Darstellung (PLS-DA) konnten alle vier Phänotypen voneinander getrennt werden (vgl. Abbildung 31). Eine deutliche Trennung ergab sich gesamt betrachtet zwischen Normalgewicht und Adipositas, geringere Unterschiede jeweils zwischen den metabolisch gesunden und kranken Phänotypen. Dies bestätigt die gefundenen univariaten Ergebnisse. Die deutlichste Trennung konnte zwischen MHNW und MOO erzielt werden (analog zu den meisten Metabolite, die sich zwischen diesen beiden Gruppen univariat unterschieden). Es deutet darauf hin, dass sich die Effekte, die sich durch die Adipositas und die metabolische Krankheit ergeben, summieren.

### **Methodische Diskussion**

Neben der LC-MS (129 Metabolite) wurde zum ersten Mal die gerichtete NMR-Analyse eingesetzt. Nach mehreren Vorversuchen und der genauen Kontrolle einzelner Metabolite konnte eine Liste von 51 Metaboliten festgelegt werden, die anhand der NMR identifiziert wurden. Die NMR-Analyse einiger Metabolite war sehr kompliziert, einzelne Metabolite waren nur schwer identifizierbar. Das Problem der gerichteten NMR-Analyse ist, dass es immer auch einen subjektiven Fehler innerhalb der Analyse der Metabolite geben kann. Da jedoch die komplette NMR-Analyse von der gleichen Person durchgeführt wurde, sollte ein konstanter Fehler in der Interpretation der Kurven enthalten sein, der keinen gesonderten Einfluss auf die anschließenden Analysen nehmen sollte.



## 5.9 Stärken und Limitationen der Studien

### 5.9.1 Stärken

#### 5.9.1.1 Studiendesign

Eine große Stärke der einzelnen Studien ist deren Studiendesign. Sowohl die KarMeN-, ReMo- als auch die Variabilitäts-Studie wurden standardisiert nach einem klar definierten einheitlichen Untersuchungsablauf unter Einhaltung strenger SOPs durchgeführt. Bei der Rekrutierung von Probanden wurde streng darauf geachtet, dass ausschließlich gesunde Nichtraucher zur Studienteilnahme zugelassen wurden, um jegliche Beeinflussungen durch Krankheiten, Medikation oder metabolische Anomalien zu minimieren. Plasma- und Urinproben wurden ebenfalls standardisiert nach einer bewährten SOP und unter sehr kontrollierten Bedingungen erzeugt, nach einem festen Zeitplan weiterverarbeitet und bis zur weiteren Analyse bei  $-196\text{ °C}$  kryokonserviert.

#### 5.9.1.2 DXA

Die Parameter der Körperzusammensetzung wurden im Rahmen der KarMeN- und ReMo-Studie mittels DEXA bestimmt. Vorteile der DEXA gegenüber anderen Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie sind die geringere Strahlendosis, die geringere Messzeit sowie geringere Kosten (Kaul et al. 2012, Neeland et al. 2016). Die in dieser Arbeit verwendete CoreScan-Applikation zur Erfassung der viszeralen Fettmenge in der androiden Region ist gegen CT validiert worden und zeigt starke Übereinstimmung zwischen den ermittelten Werten beider Methoden für beide Geschlechter ( $r^2 = 0,959$  für Frauen) und über einen breiten BMI-Bereich hinweg (Kaul et al. 2012). Ein weiterer Vorteil der Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels DEXA ist die Generierung aller Parameter der Körperzusammensetzung aus einer einzigen Messung im Gegensatz zu verschiedenen Messungen wie BIA, CT und DEXA ohne CoreScan-Applikation.

#### 5.9.1.3 Metabolomics

Jeder der notwendigen Schritte entlang der Verarbeitung der Metabolomics-Proben, vom Studiendesign über die Probengewinnung, Probenlagerung, Probenanalyse bis hin zur Datenanalyse wurde unter bestmöglichen Bedingungen durchgeführt und kontrolliert. Dadurch erlauben die Daten, obwohl es sich bei unseren Studien um Querschnittsaufnahmen handelt, wertvolle Aussagen.

Viele der bisherigen Studien begrenzten ihre Analysen auf eine Körperflüssigkeit und bezogen sich nur auf eine analytische Methode. Wir untersuchten sowohl Plasma- als auch Urinproben und kombinierten verschiedene analytische Methoden mit gerichteten und ungerichteten Herangehensweisen um ein möglichst breites Spektrum des Metaboloms darzustellen. Diese Vorgehensweise ermöglicht nicht nur die Erfassung einer wesentlich größeren Zahl von Metaboliten,

sondern lässt es auch zu, dass unbekannte Metaboliten als wichtig erkannt und dann erst nachträglich identifiziert werden. Dadurch konnten insgesamt 973 Analyten im Plasma und Urin vieler verschiedener chemischer Klassen gemessen werden. Die umfangreiche Erfassung von Metaboliten einerseits und die ergebnisoffene Analyse andererseits sind die großen Stärken unseres Multiplattform-Ansatzes in den einzelnen Studien. Dies erlaubt es uns Metabolitenkonzentrationen oder -Intensitäten verschiedener Analysetechniken zu vergleichen, die Qualität der Daten dadurch zu beurteilen sowie unbekannte Analyten zu identifizieren (Hao et al. 2016).

## **5.9.2 Limitationen**

### **5.9.2.1 EEpp und EEpe**

Aufgrund der begrenzten Messdauer der IK konnte der EEpp sowie EEpe nur in einer vorher definierten Zeitspanne gemessen werden. Daher bieten die Ergebnisse nur Aussagemöglichkeiten über einen ausgewählten Bereich in der postprandialen Thermogenese bzw. Erholungsphase nach Belastung. Interessant für weitere Untersuchungen wäre sicherlich die Analyse der kompletten Zeitspanne nach Beginn der Nahrungsaufnahme bzw. nach Beendigung der Belastung anhand des Maskensystems oder mittels einer Messkammer. In diesem Zuge könnten Blut- und Urinproben zu verschiedenen Messzeitpunkten erhoben werden. Aufgrund des kurzen Zeitfensters wurde der Kurvenverlauf des EEpe mit Hilfe einer Logarithmusfunktion geschätzt, um rückwirkend auch Aussagen über den EE zum Zeitpunkt der Beendigung der Belastung (y-Achsenabschnitt der Kurve) sowie die Erholungsfähigkeit (Steigung der Kurve) treffen zu können. Nachteil eines solchen Vorgehens ist, dass es zu einem Datenverlust kommt. Außerdem gibt es Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse. Eine EE-Messung über den gesamten Erholungsbereich nach Belastung wäre interessant, jedoch wie bereits erwähnt mittels der IK nicht umsetzbar.

### **5.9.2.2 Probanden ReMo**

Beim Vergleich der verschiedenen Messmethoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (DXA, BOD POD und BIA) im Rahmen der ReMo-Studie besteht das Problem, dass nur sieben jungen Frauen normalgewichtig waren. Alle weiteren Probanden galten nach BMI-Einteilung als übergewichtig oder adipös. Somit war der Vergleich zwischen den verschiedenen BMI-Kategorien sowie eine Auswertung abhängig von der Fettmasse nur bedingt möglich. Da der Fokus der ReMo-Studie jedoch auf der Erweiterung des Probandenkollektivs der KarMeN-Studie lag, wurden nur wenige Normalgewichtige, dafür aber hauptsächlich Übergewichtige und gezielt auch Adipöse untersucht.

### 5.9.2.3 Rangliste Metaboliten

Die Erstellung des Rankings der 20 wichtigsten Analyten in der Vorhersage des REE, der MM bzw. des Geschlechts in Urin und Plasma erfolgte anhand des mittleren Rangs der drei verwendeten Algorithmen. Für die Rangliste der Metabolite wurden ausschließlich die kategorialen Einteilungen des REE bzw. der MM betrachtet. Dafür gab es zwei Gründe: Zum einen kann dadurch ein Vergleich mit der kategorialen Variable Geschlecht stattfinden, zum anderen lagen die Vorhersagegenauigkeiten jeweils über 90 % und lassen daher valide Aussagen zu. Aufgrund der großen Unterschiede zwischen Männern und Frauen im REE bzw. der MM sind deutlich mehr Männer im höchsten Tertil und deutlich mehr Frauen im niedrigsten Tertil. Dies verstärkt dann die Tendenz, dass es beim Vergleich mit dem Geschlecht zu Übereinstimmungen in den gefundenen Metaboliten kommt. Der Grund für die hohen Übereinstimmungen in den Top 20 Metaboliten liegt jedoch nicht nur daran, denn auch bei der kontinuierlichen Herangehensweise konnten vergleichbare Ergebnisse gefunden werden.

### 5.9.2.4 Metabolische Gesundheit

Nach der Definition von Pasco et al. gibt es je nach Alter und Geschlecht untere Grenzwerte für die Klassifizierung von Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas anhand der Werte des Körperfettanteils (Pasco et al. 2014). Im Rahmen von Fragestellung 5 wurden laut diesen Definitionen als untergewichtig geltende Personen dennoch nicht von der Auswertung ausgeschlossen, sondern zu der Gruppe der Normalgewichtigen gezählt. Dabei handelt es sich um acht Personen, die jedoch nur leicht untergewichtig waren und zudem ein geringes Erkrankungsrisiko aufwiesen (WHO 2000). Eine Verfälschung der Ergebnisse ist aus diesen Gründen nicht zu erwarten.

Darüber hinaus konnten aufgrund des Studiendesigns bei der KarMeN- und ReMo-Studie nicht alle in der Literatur in Zusammenhang mit dem metabolischen Status erwähnten Parameter erfasst werden. Beispielsweise wäre der Leberfettgehalt sowie weitere Entzündungsmarker (C3, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, PAI-1) für die Charakterisierung von MHO sowie MONW zusätzlich von Bedeutung gewesen.

## 5.10 Fazit und Ausblick

Der Themenkomplex des EE befasst die Menschheit bereits seit langer Zeit und dennoch gibt es noch zahlreiche offene Fragen. Anhand der jüngsten Fortschritte in den verschiedenen analytischen Technologien und der Bioinformatik können mittels der Metabolomics-Methode gleichzeitig hunderte Metabolite gleichzeitig untersucht werden und bietet somit neue Möglichkeiten zur Bestimmung der Determinanten des EE des Menschen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen waren die großen interindividuellen Unterschiede des EE sowohl in Ruhe, postprandial sowie nach Belastung auffällig. Der REE konnte anhand der FFM sowie

umfassender Vorhersagemodelle sehr valide vorhergesagt werden. Analog zur DXA zeigte der BOD POD valide Ergebnisse in der Bestimmung der Körperzusammensetzung wie auch der Schätzung des REE.

Bei geschlechtsunabhängiger Betrachtung konnten wir zwar sowohl im Urin als auch im Plasma Metabolitenprofile für den REE bzw. die MM finden – die wichtigsten Metabolite waren jedoch identisch mit denen, die das Geschlecht vorhersagen. In der geschlechtsgetrennten Analyse für den REE bzw. die MM konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Metabolitenprofilen und der MM bzw. dem REE finden. Wir können daraus schlussfolgern, dass sowohl der REE als auch die MM keinen geschlechtsunabhängigen Einfluss auf das Urin- und Plasma-Metabolitenprofil haben. Zukünftige Studien könnten mittels Metabolomics auf Ursachensuche für diese Zusammenhänge gehen.

Außerdem konnten wir im Rahmen einer Pilotstudie klinische Parameter sowie Metaboliten identifizieren, die sich postprandial sowie nach Belastung verändern, jedoch keine eindeutigen Ergebnisse dafür finden, inwieweit diese Veränderungen in den Parametern die Veränderungen des EE erklären können. Mit Hilfe einer größeren Stichprobe, mehrerer Messzeitpunkte postprandial sowie nach Belastung und umfangreicherer Metabolomics-Methoden können hier sicherlich im Rahmen neuer Studien weitere und vielleicht klarere Erkenntnisse gewonnen werden.

Deutliche Unterschiede in verschiedenen Metaboliten sowie klinischen Parametern konnten abhängig vom Körperfettgehalt festgestellt werden. Metabolisch gesunde und kranke Phänotypen konnten definiert und anhand klinischer Parameter charakterisiert werden, jedoch zeigten sich kaum Veränderungen im Metabolitenprofil zwischen den Gruppen.

Im Rahmen meiner Arbeit war ich bei der Planung, Vorbereitung (inklusive Ethikantrag sowie Strahlenschutzantrag), Probandenakquise sowie Durchführung der ReMo- sowie Variabilitätsstudie beteiligt. Dadurch durfte ich viele verschiedene Messgeräte neu kennenlernen oder die Erfahrung daran vertiefen: IK, Spiroergometrie, BIA, BOD POD sowie DXA sind dabei zu nennen. Durch den Einsatz innovativer Analysen konnte ich nicht nur neue Erfahrungen in der klinischen Chemie, sondern speziell auch mit verschiedenen Metabolomics-Methoden machen. Aufgrund fehlender Qualifikationen und auch aus zeitlichen Gründen konnte ich nicht bei allen Metabolomics-Methoden gleich tief einsteigen. Dennoch durfte ich nach Einarbeitung die ungerichtete und gerichtete NMR-Analyse selbstständig durchführen. Im Rahmen der Datenauswertung befasste ich mich mit verschiedenen Auswertesoftwaren: SPSS, R, JMP, simca, Chenomx sowie AMIX.

Insgesamt ergab sich durch das breitgefächerte Anwendungsgebiet meiner Dissertation die Erlangung von umfangreichen Fertigkeiten im Umgang mit Mensch und Maschine, woraus ich ein sehr positives Fazit meiner Zeit am MRI ziehen kann.

## Zusammenfassung

Fragen zum Energieumsatz (EE) des Menschen sind in den Industrienationen aufgrund der zunehmenden Übergewichtsproblematik sehr präsent. Jüngste Fortschritte in analytischen Technologien und der Bioinformatik ermöglichen neue Zugangsmöglichkeiten zu diesem umfangreichen Themenkomplex. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher anhand innovativer Methoden aktuelle Forschungsfragen auf dem Gebiet des Energiestoffwechsels des Menschen bearbeitet werden. Ziel war es, anhand verschiedener Teilstudien die Variabilität und Determinanten des EE, speziell des Ruheenergieumsatzes (REE), des EE nach Nahrungsaufnahme (EEpp) sowie nach körperlicher Aktivität (EEpe) unter besonderer Berücksichtigung des Metaboloms innerhalb unterschiedlicher Fragestellungen zu untersuchen.

Im Rahmen der Teilstudie 1 (KarMeN) wurden 301 gesunde Männer und Frauen im Alter von 18–80 Jahre, BMI 17,8–31,4 kg/m<sup>2</sup>, unter standardisierten Bedingungen untersucht. Alle Studienteilnehmer kamen morgens im Nüchternzustand mit ihrem gesammelten 24h-Sammelurin ans Max Rubner-Institut (MRI), ihnen wurde Blut abgenommen, der REE mittels indirekter Kalorimetrie (IK), die Magermasse mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) gemessen. Plasma- und Urinproben wurden anhand gerichteter und ungerichteter Metabolomics-Methoden (GC×GC-MS, GC-MS, LC-MS und NMR) analysiert. Die resultierende Datenmatrix wurde getrennt für Plasma und Urin als Dateneingabe für drei verschiedene Vorhersagemodelle (SVM, PLS und glmnet) verwendet.

Anhand eines umfassenden Vorhersagemodells inklusive 33 verschiedener Einflussfaktoren konnte der REE sehr gut geschätzt werden ( $R^2=0,82$ ), die fettfreie Masse (FFM) war auch unabhängig des Einflusses von Alter und Geschlecht der entscheidende Determinant ( $R^2=0,77$ ), der Einfluss der Fettmasse (FM) in der Vorhersage des REE eher gering. Auch mittels leicht zu bestimmender Faktoren (Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht) zeigte sich eine gute Vorhersagegenauigkeit des REE von 74 %. Obwohl der REE sowie die Magermasse sehr genau mittels verschiedener Metabolitenprofile vorhergesagt werden konnten (>90 % Genauigkeit), wurde kein geschlechtsunabhängiges Metabolitenprofil im Urin und Plasma gefunden. Die wichtigsten Metabolite in den Vorhersagen des REE, der Magermasse sowie des Geschlechts zeigten hohe Übereinstimmungen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Schätzung des REE mit Hilfe der FFM oder auch leicht zu bestimmender Faktoren sehr valide möglich war. Zudem können wir schlussfolgern, dass sowohl der REE als auch die Magermasse keinen geschlechtsunabhängigen Einfluss auf das Urin- und Plasma-Metabolitenprofil haben.

An der Teilstudie 2 (Variabilitäts-Studie) nahmen 22 gesunde, sportlich aktive Probanden im Alter von 18–29 Jahren, BMI 18,1–27,9 kg/m<sup>2</sup>, teil. Der REE wurde mittels des Haubensystems an 5 aufeinanderfolgenden Studientagen sowie an einem gesonderten Studientag anhand des Maskensystems gemessen. Am Vortag sammelten die Probanden ihren 24h-Sammelurin, am Morgen des 2. und 4. Studientags wurde im Nüchternzustand Spontanurin gegeben und Blut abgenommen. Am 2. Studientag wurde eine Mischkost in Form einer Flüssignahrung (Kalorien 50 % des REE) aufgenommen, am 4. Studientag erfolgte eine 30-minütige Ergometer-Belastung an der individuellen anaeroben Schwelle (IAS). Der EE wurde postprandial (min 60–90) sowie nach Belastung (min 15–55) gemessen, jeweils 10 Minuten nach Beendigung der EE-Messung gaben die Probanden Blut- und Spontanurin-Proben ab. Neben der Erhebung der klinischen Parameter erfolgte anhand der ungerichteten NMR eine Metabolomanalyse.

Die intraindividuelle Variabilität lag unabhängig vom Geschlecht zwischen verschiedenen REE-Messungen bei 3,8 %, innerhalb einer REE-Messung bei 2,5 %. Beim Messmethodenvergleich zeigte sich, dass der REE mittels des Maskensystems im Vergleich zum Haubensystem um durchschnittlich 10 % überschätzt wurde. Der EEpp schwankte individuell stark (9–38 %) und lag bei den Männern (26 %) höher als bei den Frauen (17 %). Nach Nahrungsaufnahme verringerten sich Kreatinin-, Cortisol- und NEFA-Konzentrationen, Erhöhungen zeigten sich bei den Insulin- und Triglycerid-Konzentrationen. Etwa jeder 3. Urin- und Plasma-Analyt veränderte sich im Vergleich zum Ruhewert und verdeutlichte die Veränderung im Stoffwechsel postprandial hin zur reinen Glykolyse. Es konnten einige Metaboliten identifiziert werden, deren Veränderung einen hohen Zusammenhang ( $r > 0.43$ ) mit der Veränderung des EEpp aufwies. Nach Beendigung der Belastung sank der EEpe innerhalb der ersten 55 Minuten nicht auf das REE-Niveau. Trotz individuell gleicher Belastung an der IAS zeigten sich große individuelle Unterschiede im EEpe. Die Triglycerid-, C-Peptid-, Kreatinin- sowie Cortisol-Konzentrationen verringerten sich nach Belastung. Die Veränderungen jedes 7. Urin- und etwa jedes 10. Plasma-Analyt deuten auf die verstärkte Fettoxidation in der Erholungsphase hin. Analog zum EEpp konnten einige Metabolite identifiziert werden, deren Veränderung hohe Zusammenhänge zur unterschiedlichen Erholungsfähigkeit der Probanden aufzeigten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es große interindividuelle Unterschiede des EE sowohl in Ruhe, postprandial als auch nach Belastung gab. Es konnten verschiedene klinische Parameter sowie Metaboliten identifiziert werden, die sich postprandial sowie nach Belastung verändern. Eindeutige Erklärungen, inwieweit diese Veränderungen in den Parametern die Veränderungen des EE erklären können, konnten jedoch nicht gefunden werden.

An der Teilstudie 3 (ReMo) nahmen 132 Probanden im Alter von 18–80 Jahre, BMI 17,7–53,8 kg/m<sup>2</sup> teil. Die Körperzusammensetzung wurde anhand der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA), der

Luftverdrängungsplethysmographie (BOD POD) sowie der DXA gemessen – der REE anhand der IK bestimmt.

Analog zur DXA zeigte der BOD POD valide Ergebnisse in der Bestimmung der Körperzusammensetzung wie auch aufbauend in der Schätzung des REE. Die Unterschätzung der FM durch die BIA war deutlich und stieg mit zunehmendem Körperfettgehalt an. Als Fazit lässt sich sagen, dass der BOD POD valide Messergebnisse im Vergleich zur DXA liefert – die BIA je nach Körperfettgehalt deutlich abweicht.

Beim Gesamtprobandenpool (430 Probanden aus Teilstudien 1 und 3) wurde anhand des Körperfettgehalts zwischen Normalgewicht und Adipositas unterschieden. Es erfolgte neben der Bestimmung der klinischen Parameter auch eine Metabolomanalyse anhand der gerichteten NMR sowie LC-MS.

Normalgewichtige und Adipöse konnten anhand klinischer Parameter sowie verschiedener Metaboliten sehr gut klassifiziert werden. Trotz gleichhohem Körperfettgehalt gab es große individuelle Unterschiede hinsichtlich der metabolischen Gesundheit. Die metabolische Gesundheit konnte im Rahmen der Arbeit definiert und anhand klinischer Parameter sowie des Metaboloms charakterisiert werden. In den klinischen Parametern zeigten sich deutliche, in den einzelnen Metaboliten kaum Unterschiede, zwischen den Subgruppen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zwischen Personen mit unterschiedlichem Körperfettgehalt deutliche Unterschiede, zwischen metabolisch gesunden und kranken Subgruppen jedoch kaum Unterschiede im Metabolom festgestellt werden können.

## Literaturverzeichnis

- Acheson, K. J., Y. Schutz, T. Bessard, K. Anantharaman, J. P. Flatt und E. Jequier (1988). "Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man." *Am J Clin Nutr* 48(2): 240-247.
- Adams, T. D., E. M. Heath, M. J. LaMonte, R. E. Gress, R. Pendleton, M. Strong, S. C. Smith und S. C. Hunt (2007). "The relationship between body mass index and per cent body fat in the severely obese." *Diabetes Obes Metab* 9(4): 498-505.
- Adriaens, M. P., P. F. Schoffelen und K. R. Westerterp (2003). "Intra-individual variation of basal metabolic rate and the influence of daily habitual physical activity before testing." *Br J Nutr* 90(2): 419-423.
- Aguilar-Salinas, C. A., E. G. Garcia, L. Robles, D. Riano, D. G. Ruiz-Gomez, A. C. Garcia-Ulloa, M. A. Melgarejo, M. Zamora, L. E. Guillen-Pineda, R. Mehta, S. Canizales-Quinteros, M. T. Tusie Luna und F. J. Gomez-Perez (2008). "High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype." *J Clin Endocrinol Metab* 93(10): 4075-4079.
- Ahmed, M., M. C. Gannon und F. Q. Nuttall (1976). "Postprandial plasma glucose, insulin, glucagon and triglyceride responses to a standard diet in normal subjects." *Diabetologia* 12(1): 61-67.
- Alberti, K. G., R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J. C. Fruchart, W. P. James, C. M. Loria, S. C. Smith, Jr., E. International Diabetes Federation Task Force on Prevention, L. National Heart, I. Blood, A. American Heart, F. World Heart, S. International Atherosclerosis und O. International Association for the Study of (2009). "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." *Circulation* 120(16): 1640-1645.
- Allam-Ndoul, B., F. Guenard, V. Garneau, H. Cormier, O. Barbier, L. Perusse und M. C. Vohl (2016). "Association between Metabolite Profiles, Metabolic Syndrome and Obesity Status." *Nutrients* 8(6): E324.
- Astrup, A., B. Buemann, N. J. Christensen, J. Madsen, C. Gluud, P. Bennett und B. Svenstrup (1992). "The contribution of body composition, substrates, and hormones to the variability in energy expenditure and substrate utilization in premenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 74(2): 279-286.
- Bader, N., A. Bosy-Westphal, B. Dilba und M. J. Müller (2005). "Intra- and interindividual variability of resting energy expenditure in healthy male subjects -- biological and methodological variability of resting energy expenditure." *Br J Nutr* 94(5): 843-849.
- Badoud, F., K. P. Lam, M. Perreault, M. A. Zulyniak, P. Britz-McKibbin und D. M. Mutch (2015). "Metabolomics Reveals Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals Differ in their Response to a Caloric Challenge." *PLoS One* 10(8): e0134613.
- Ball, S. D. und T. S. Altena (2004). "Comparison of the Bod Pod and dual energy x-ray absorptiometry in men." *Physiol Meas* 25(3): 671-678.
- Batch, B. C., S. H. Shah, C. B. Newgard, C. B. Turer, C. Haynes, J. R. Bain, M. Muehlbauer, M. J. Patel, R. D. Stevens, L. J. Appel, L. K. Newby und L. P. Svetkey (2013). "Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness." *Metabolism* 62(7): 961-969.



- Bell, S. C., J. S. Elborn, L. E. Nixon, I. A. Macdonald und D. J. Shale (1999). "Repeatability and methodology of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis." *Respir Physiol* 115(3): 301-307.
- Berne, C., J. Fagius, T. Pollare und P. Hjendahl (1992). "The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects." *Diabetologia* 35(9): 873-879.
- Bernstein, R. S., J. C. Thornton, M. U. Yang, J. Wang, A. M. Redmond, R. N. Pierson, Jr., F. X. Pi-Sunyer und T. B. Van Itallie (1983). "Prediction of the resting metabolic rate in obese patients." *Am J Clin Nutr* 37(4): 595-602.
- Bertram, H. C., J. O. Duus, B. O. Petersen, C. Hoppe, A. Larnkjaer, L. Schack-Nielsen, C. Molgaard und K. F. Michaelsen (2009). "Nuclear magnetic resonance-based metabolomics reveals strong sex effect on plasma metabolism in 17-year-old Scandinavians and correlation to retrospective infant plasma parameters." *Metabolism* 58(7): 1039-1045.
- Biesalski, H. K., S. C. Bischoff und C. Puchstein (2004). *Ernährungsmedizin, Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. Stuttgart, Thieme.
- Bingham, S. und J. H. Cummings (1983). "The use of 4-aminobenzoic acid as a marker to validate the completeness of 24 h urine collections in man." *Clin Sci (Lond)* 64(6): 629-635.
- Binzen, C. A., P. D. Swan und M. M. Manore (2001). "Postexercise oxygen consumption and substrate use after resistance exercise in women." *Med Sci Sports Exerc* 33(6): 932-938.
- Bissoli, L., F. Armellini, M. Zamboni, R. Mandragona, A. Ballarin und O. Bosello (1999). "Resting metabolic rate and thermogenic effect of food in vegetarian diets compared with Mediterranean diets." *Ann Nutr Metab* 43(3): 140-144.
- Black, A. E., W. A. Coward, T. J. Cole und A. M. Prentice (1996). "Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements." *Eur J Clin Nutr* 50(2): 72-92.
- Bluher, S. und P. Schwarz (2014). "Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter?" *Metabolism* 63(9): 1084-1092.
- Bobbioni-Harsch, E., F. Assimacopoulos-Jeannet, T. Lehmann, R. Munger, A. F. Allaz und A. Golay (1999). "Leptin plasma levels as a marker of sparing-energy mechanisms in obese women." *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(5): 470-475.
- Bobbioni-Harsch, E., Z. Pataky, V. Makoundou, M. Laville, E. Disse, C. Anderwald, T. Konrad und A. Golay (2012). "From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity." *Obesity (Silver Spring)* 20(10): 2063-2069.
- Bogardus, C., S. Lillioja, E. Ravussin, W. Abbott, J. K. Zawadzki, A. Young, W. C. Knowler, R. Jacobowitz und P. P. Moll (1986). "Familial dependence of the resting metabolic rate." *N Engl J Med* 315(2): 96-100.
- Bolanowski, M. und B. E. Nilsson (2001). "Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis." *Med Sci Monit* 7(5): 1029-1033.
- Bortz, J. und C. Schuster (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.

- Bosy-Westphal, A., W. Braun, B. Schautz und M. J. Müller (2013). "Issues in characterizing resting energy expenditure in obesity and after weight loss." *Front Physiol* 4(47): 1-9.
- Bosy-Westphal, A., C. Eichhorn, D. Kutzner, K. Illner, M. Heller und M. J. Müller (2003). "The age-related decline in resting energy expenditure in humans is due to the loss of fat-free mass and to alterations in its metabolically active components." *J Nutr* 133(7): 2356-2362.
- Bosy-Westphal, A., A. Wolf, F. Buhrens, B. Hitze, N. Czech, H. Monig, O. Selberg, U. Settler, M. Pfeuffer, J. Schrezenmeir, M. Krawczak und M. J. Müller (2008). "Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: the Kiel Obesity Prevention Study." *Am J Clin Nutr* 87(6): 1695-1701.
- Brochu, M., A. Tchernof, I. J. Dionne, C. K. Sites, G. H. Eltabbakh, E. A. Sims und E. T. Poehlman (2001). "What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?" *J Clin Endocrinol Metab* 86(3): 1020-1025.
- Brooks, G. A. und J. Mercier (1994). "Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept." *J Appl Physiol* (1985) 76(6): 2253-2261.
- Bub, A., A. Kriebel, C. Dorr, S. Bandt, M. Rist, A. Roth, E. Hummel, S. Kulling, I. Hoffmann und B. Watzl (2016). "The Karlsruhe Metabolomics and Nutrition (KarMeN) Study: Protocol and Methods of a Cross-Sectional Study to Characterize the Metabolome of Healthy Men and Women." *JMIR Res Protoc* 5(3): e146.
- Burleson, M. A., Jr., H. S. O'Bryant, M. H. Stone, M. A. Collins und T. Triplett-McBride (1998). "Effect of weight training exercise and treadmill exercise on post-exercise oxygen consumption." *Med Sci Sports Exerc* 30(4): 518-522.
- Calori, G., G. Lattuada, L. Piemonti, M. P. Garancini, F. Ragogna, M. Villa, S. Mannino, P. Crosignani, E. Bosi, L. Luzi, G. Ruotolo und G. Perseghin (2011). "Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study." *Diabetes Care* 34(1): 210-215.
- Campostano, A., G. Grillo, D. Bessarione, R. De Grandi und G. F. Adami (1998). "Relationships of serum leptin to body composition and resting energy expenditure." *Horm Metab Res* 30(10): 646-647.
- Chen, H. H., Y. J. Tseng, S. Y. Wang, Y. S. Tsai, C. S. Chang, T. C. Kuo, W. J. Yao, C. C. Shieh, C. H. Wu und P. H. Kuo (2015). "The metabolome profiling and pathway analysis in metabolic healthy and abnormal obesity." *Int J Obes (Lond)* 39(8): 1241-1248.
- Cheng, S., E. P. Rhee, M. G. Larson, G. D. Lewis, E. L. McCabe, D. Shen, M. J. Palma, L. D. Roberts, A. Dejam und A. L. Souza (2012). "Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans." *Circulation* 125(18): 2222-31.
- Chetwynd, A. J., A. Abdul-Sada, S. G. Holt und E. M. Hill (2016). "Use of a pre-analysis osmolality normalisation method to correct for variable urine concentrations and for improved metabolomic analyses." *J Chromatogr A* 1431: 103-110.
- Chorell, E., T. Moritz, S. Branth, H. Antti und M. B. Svensson (2009). "Predictive metabolomics evaluation of nutrition-modulated metabolic stress responses in human blood serum during the early recovery phase of strenuous physical exercise." *J Proteome Res* 8(6): 2966-2977.
- Clauß, G., F. R. Finze und L. Partzsch (1999). *Statistik für Soziologen, Psychologen und Mediziner*. Frankfurt a.M., Verlag Harri Deutsch.

- Collins, M. A., M. L. Millard-Stafford, P. B. Sparling, T. K. Snow, L. B. Roszkopf, S. A. Webb und J. Omer (1999). "Evaluation of the BOD POD for assessing body fat in collegiate football players." *Med Sci Sports Exerc* 31(9): 1350-1356.
- Compher, C., D. Frankenfield, N. Keim und L. Roth-Yousey (2006). "Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review." *J Am Diet Assoc* 106(6): 881-903.
- Crapo, R. O., A. H. Morris, P. D. Clayton und C. R. Nixon (1982). "Lung volumes in healthy nonsmoking adults." *Bull Eur Physiopathol Respir* 18(3): 419-425.
- Cunningham, J. J. (1980). "A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults." *Am J Clin Nutr* 33(11): 2372-2374.
- Cunningham, J. J. (1991). "Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation." *Am J Clin Nutr* 54(6): 963-969.
- DAG (2014). "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas." Retrieved 23.03.17, from <http://www.adipositas-gesellschaft.de>.
- Danforth, E., Jr. und A. Burger (1984). "The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure." *Clin Endocrinol Metab* 13(3): 581-595.
- Danzi, S. und I. Klein (2003). "Thyroid hormone and blood pressure regulation." *Curr Hypertens Rep* 5(6): 513-520.
- Davis, J. R., A. R. Tagliaferro, R. Kertzer, T. Gerardo, J. Nichols und J. Wheeler (1983). "Variations of dietary-induced thermogenesis and body fatness with aerobic capacity." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 50(3): 319-329.
- De Livera, A. M., M. Sysi-Aho, L. Jacob, J. A. Gagnon-Bartsch, S. Castillo, J. A. Simpson und T. P. Speed (2015). "Statistical methods for handling unwanted variation in metabolomics data." *Anal Chem* 87(7): 3606-3615.
- Demerath, E. W., S. S. Guo, W. C. Chumlea, B. Towne, A. F. Roche und R. M. Siervogel (2002). "Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children." *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(3): 389-397.
- Demetrowitsch, T. und K. Schwarz (2014). "Metabolomics: new analytical methods for metabolome research." *Ernaehrungs Umschau* 61(6): 102-111.
- Donahoo, W. T., J. A. Levine und E. L. Melanson (2004). "Variability in energy expenditure and its components." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7(6): 599-605.
- Du Bois, D. und E. F. Du Bois (1989). "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916." *Nutrition* 5(5): 303-311; discussion 312-303.
- Dumas, M. E., E. C. Maibaum, C. Teague, H. Ueshima, B. Zhou, J. C. Lindon, J. K. Nicholson, J. Stamler, P. Elliott, Q. Chan und E. Holmes (2006). "Assessment of analytical reproducibility of 1H NMR spectroscopy based metabolomics for large-scale epidemiological research: the INTERMAP Study." *Anal Chem* 78(7): 2199-2208.
- Dunn, W. B., D. Broadhurst, P. Begley, E. Zelena, S. Francis-McIntyre, N. Anderson, M. Brown, J. D. Knowles, A. Halsall, J. N. Haselden, A. W. Nicholls, I. D. Wilson, D. B. Kell und R. Goodacre (2011). "Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas

- chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry." *Nat Protoc* 6(7): 1060-1083.
- Duren, D. L., R. J. Sherwood, S. A. Czerwinski, M. Lee, A. C. Choh, R. M. Siervogel und W. Cameron Chumlea (2008). "Body composition methods: comparisons and interpretation." *J Diabetes Sci Technol* 2(6): 1139-1146.
- Dvorak, R. V., W. F. DeNino, P. A. Ades und E. T. Poehlman (1999). "Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women." *Diabetes* 48(11): 2210-2214.
- Ecker, J., M. Scherer, G. Schmitz und G. Liebisch (2012). "A rapid GC-MS method for quantification of positional and geometric isomers of fatty acid methyl esters." *J Chromatogr B* 897(0): 98-104.
- Egert, B., C. H. Weinert und S. E. Kulling (2015). "A peaklet-based generic strategy for the untargeted analysis of comprehensive two-dimensional gas chromatography mass spectrometry data sets." *J Chromatogr A* 1405: 168-177.
- Eisner, R., C. Stretch, T. Eastman, J. Xia, B. Hau, S. Damaraju, R. Greiner, D. S. Wishart und V. E. Baracos (2010). "Learning to predict cancer-associated skeletal muscle wasting from <sup>1</sup>H-NMR profiles of urinary metabolites." *Metabolomics* 7: 25-34.
- Elia, M. (1992). Energy expenditure in the whole body. *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries*. J. Kinney und H. Tucker. New York, Raven Press: 19-60.
- Elia, M. (1992). Organ and tissue contribution to metabolic rate. *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries*. J. Kinney und H. Tucker. New York, Raven: 61-80.
- Enea, C., F. Seguin, J. Petitpas-Mulliez, N. Boildieu, N. Boisseau, N. Delpech, V. Diaz, M. Eugene und B. Dugue (2010). "<sup>1</sup>H NMR-based metabolomics approach for exploring urinary metabolome modifications after acute and chronic physical exercise." *Anal Bioanal Chem* 396(3): 1167-1176.
- Fan, X., E. J. Anderson, P. M. Copeland, C. P. Borba, D. D. Nguyen, O. Freudenreich, D. C. Goff und D. C. Henderson (2006). "Higher fasting serum insulin is associated with increased resting energy expenditure in nondiabetic schizophrenia patients." *Biol Psychiatry* 60(12): 1372-1377.
- Felig, P., J. Cunningham, M. Levitt, R. Hendler und E. Nadel (1983). "Energy expenditure in obesity in fasting and postprandial state." *Am J Physiol* 244(1): E45-51.
- Felig, P., E. Marliss und G. F. Cahill, Jr. (1969). "Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity." *N Engl J Med* 281(15): 811-816.
- Feurer, I. und J. L. Mullen (1986). "RESTING ENERGY EXPENDITURE AND RESPIRATORY QUOTIENT VIA INDIRECT CALORIMETRY." *NUTRITION IN CLINICAL PRACTICE* 1: 43-49.
- Fields, D. A., M. I. Goran und M. A. McCrory (2002). "Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review." *Am J Clin Nutr* 75(3): 453-467.
- Fields, D. A., G. D. Wilson, L. B. Gladden, G. R. Hunter, D. D. Pascoe und M. I. Goran (2001). "Comparison of the BOD POD with the four-compartment model in adult females." *Med Sci Sports Exerc* 33(9): 1605-1610.

- Flint, A., N. T. Gregersen, L. L. Gluud, B. K. Moller, A. Raben, I. Tetens, C. Verdich und A. Astrup (2007). "Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies." *Br J Nutr* 98(1): 17-25.
- Forse, R. A. (1993). "Comparison of gas exchange measurements with a mouthpiece, face mask, and ventilated canopy." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17(4): 388-391.
- Fredrix, E. W., P. B. Soeters, M. F. von Meyenfeldt und W. H. Saris (1990). "Measurement of resting energy expenditure in a clinical setting." *Clin Nutr* 9(6): 299-304.
- Frisard, M. I., A. Broussard, S. S. Davies, L. J. Roberts, 2nd, J. Rood, L. de Jonge, X. Fang, S. M. Jazwinski, W. A. Deutsch und E. Ravussin (2007). "Aging, resting metabolic rate, and oxidative damage: results from the Louisiana Healthy Aging Study." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7): 752-759.
- Frommherz, L., A. Bub, E. Hummel, M. J. Rist, A. Roth, B. Watzl und S. E. Kulling (2016). "Age-Related Changes of Plasma Bile Acid Concentrations in Healthy Adults-Results from the Cross-Sectional KarMeN Study." *PLoS One* 11(4): e0153959.
- Gaba, A., O. Kapus, R. Cuberek und M. Botek (2015). "Comparison of multi- and single-frequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in post-menopausal women: effects of body mass index and accelerometer-determined physical activity." *J Hum Nutr Diet* 28(4): 390-400.
- Gallagher, D., D. Belmonte, P. Deurenberg, Z. Wang, N. Krasnow, F. X. Pi-Sunyer und S. B. Heymsfield (1998). "Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass." *Am J Physiol* 275(2 Pt 1): E249-258.
- Gao, X., W. Zhang, Y. Wang, P. Pedram, F. Cahill, G. Zhai, E. Randell, W. Gulliver und G. Sun (2016). "Serum metabolic biomarkers distinguish metabolically healthy peripherally obese from unhealthy centrally obese individuals." *Nutr Metab (Lond)* 13: 33.
- Garby, L. und O. Lammert (1984). "Within-subjects between-days-and-weeks variation in energy expenditure at rest." *Hum Nutr Clin Nutr* 38(5): 395-397.
- Garg, R., L. Brennan, R. K. Price, J. M. Wallace, J. J. Strain, M. J. Gibney, P. R. Shewry, J. L. Ward, L. Garg und R. W. Welch (2016). "Using NMR-Based Metabolomics to Evaluate Postprandial Urinary Responses Following Consumption of Minimally Processed Wheat Bran or Wheat Aleurone by Men and Women." *Nutrients* 8(2): 96.
- Gibbons, H., A. O'Gorman und L. Brennan (2015). "Metabolomics as a tool in nutritional research." *Curr Opin Lipidol* 26(1): 30-34.
- Gibbons, M. R., C. J. Henry, S. J. Ulijaszek und H. J. Lightowler (2004). "Intra-individual variation in RMR in older people." *Br J Nutr* 91(3): 485-489.
- Goldberg, L. und D. L. Elliot (1987). "The effect of exercise on lipid metabolism in men and women." *Sports Med* 4(5): 307-321.
- Gomez-Ambrosi, J., C. Silva, J. C. Galofre, J. Escalada, S. Santos, D. Millan, N. Vila, P. Ibanez, M. J. Gil, V. Valenti, F. Rotellar, B. Ramirez, J. Salvador und G. Fruhbeck (2012). "Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity." *Int J Obes (Lond)* 36(2): 286-294.

- Gore, C. J. und R. T. Withers (1990). "Effect of exercise intensity and duration on postexercise metabolism." *J Appl Physiol* (1985) 68(6): 2362-2368.
- Gormsen, L. C., M. D. Jensen, O. Schmitz, N. Moller, J. S. Christiansen und S. Nielsen (2006). "Energy expenditure, insulin, and VLDL-triglyceride production in humans." *J Lipid Res* 47(10): 2325-2332.
- Granata, G. P. und L. J. Brandon (2002). "The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations." *Nutr Rev* 60(8): 223-233.
- Gressner, A. M. und T. Arndt (2007). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Heidelberg, Springer Medizin.
- Gromski, P., Y. Xu, K. Hollywood, M. Turner und R. Goodacre (2015). "The influence of scaling metabolomics data on model classification accuracy." *Metabolomics* 11(3): 684-695
- Guidetti, P. und R. Schwarcz (2003). "Determination of  $\alpha$ -amino adipic acid in brain, peripheral tissues, and body fluids using GC/MS with negative chemical ionization." *Mol Brain Res* 118(1-2): 132-9.
- Hahn, A., A. Stroehle und A. Wolters (2006). *Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Hampton, S. M., L. M. Morgan, N. Lawrence, T. Anastasiadou, F. Norris, S. Deacon, D. Ribeiro und J. Arendt (1996). "Postprandial hormone and metabolic responses in simulated shift work." *J Endocrinol* 151(2): 259-267.
- Hao, J., M. Liebeke, U. Sommer, M. R. Viant, J. G. Bundy und T. M. Ebbels (2016). "Statistical Correlations between NMR Spectroscopy and Direct Infusion FT-ICR Mass Spectrometry Aid Annotation of Unknowns in Metabolomics." *Anal Chem* 88(5): 2583-2589.
- Harris, J. A. und F. G. Benedict (1918). "A Biometric Study of Human Basal Metabolism." *Proc Natl Acad Sci U S A* 4(12): 370-373.
- Haugen, H. A., E. L. Melanson, Z. V. Tran, J. T. Kearney und J. O. Hill (2003). "Variability of measured resting metabolic rate." *Am J Clin Nutr* 78(6): 1141-1145.
- Haymond, M. W. (2003). "Measuring insulin resistance: a task worth doing. But how?" *Pediatr Diabetes* 4(3): 115-118.
- Hayter, J. E. und C. J. Henry (1993). "Basal metabolic rate in human subjects migrating between tropical and temperate regions: a longitudinal study and review of previous work." *Eur J Clin Nutr* 47(10): 724-734.
- Hedblad, B., P. Nilsson, L. Jansson und G. Berglund (2000). "Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden." *Diabet Med* 17(4): 299-307.
- Henry, C. J. (2005). "Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations." *Public Health Nutr* 8(7a): 1133-1152.
- Heshka, S., M. U. Yang, J. Wang, P. Burt und F. X. Pi-Sunyer (1990). "Weight loss and change in resting metabolic rate." *Am J Clin Nutr* 52(6): 981-986.
- Heymsfield, S. B., B. Bourgeois und D. M. Thomas (2017). "Assessment of human energy exchange: historical overview." *Eur J Clin Nutr* 71(3): 294-300.

- Heymsfield, S. B., R. Smith, M. Aulet, B. Bensen, S. Lichtman, J. Wang und R. N. Pierson, Jr. (1990). "Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry." *Am J Clin Nutr* 52(2): 214-218.
- Heymsfield, S. B., D. Thomas, A. Bosy-Westphal, W. Shen, C. M. Peterson und M. J. Müller (2012). "Evolving concepts on adjusting human resting energy expenditure measurements for body size." *Obes Rev* 13(11): 1001-1014.
- Ho, J. E., M. G. Larson, R. S. Vasan, A. Ghorbani, S. Cheng, E. P. Rhee, J. C. Florez, C. B. Clish, R. E. Gerszten und T. J. Wang (2013). "Metabolite profiles during oral glucose challenge." *Diabetes* 62(8): 2689-2698.
- Hochrein, J., M. S. Klein, H. U. Zacharias, J. Li, G. Wijffels, H. J. Schirra, R. Spang, P. J. Oefner und W. Gronwald (2012). "Performance evaluation of algorithms for the classification of metabolic 1H NMR fingerprints." *J Proteome Res* 11(12): 6242-6251.
- Houde-Nadeau, M., L. de Jonge und D. R. Garrel (1993). "Thermogenic response to food: intra-individual variability and measurement reliability." *J Am Coll Nutr* 12(5): 511-516.
- Huh, J. H., K. J. Kim, S. U. Kim, S. H. Han, K. H. Han, B. S. Cha, C. H. Chung und B. W. Lee (2017). "Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status." *Metabolism* 66: 23-31.
- Hukshorn, C. J., J. H. Lindeman, K. H. Toet, W. H. Saris, P. H. Eilers, M. S. Westerterp-Plantenga und T. Kooistra (2004). "Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity." *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1773-1778.
- Hulbert, A. J. und P. L. Else (2004). "Basal metabolic rate: history, composition, regulation, and usefulness." *Physiol Biochem Zool* 77(6): 869-876.
- Illner, K., G. Brinkmann, M. Heller, A. Bosy-Westphal und M. J. Müller (2000). "Metabolically active components of fat free mass and resting energy expenditure in nonobese adults." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278(2): E308-315.
- Jeffery, R. W., R. R. Wing, C. Thorson, L. R. Burton, C. Raether, J. Harvey und M. Mullen (1993). "Strengthening behavioral interventions for weight loss: a randomized trial of food provision and monetary incentives." *J Consult Clin Psychol* 61(6): 1038-1045.
- Jensen, M. D., J. S. Braun, R. J. Vetter und H. M. Marsh (1988). "Measurement of body potassium with a whole-body counter: relationship between lean body mass and resting energy expenditure." *Mayo Clin Proc* 63(9): 864-868.
- Johnstone, A. M., S. D. Murison, J. S. Duncan, K. A. Rance und J. R. Speakman (2005). "Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine." *Am J Clin Nutr* 82: 941-948.
- Jorgensen, J. O., N. Vahl, R. Dall und J. S. Christiansen (1998). "Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels." *Metabolism* 47(9): 1134-1139.
- Jourdan, C., A. K. Petersen, C. Gieger, A. Doring, T. Illig, R. Wang-Sattler, C. Meisinger, A. Peters, J. Adamski, C. Prehn, K. Suhre, E. Altmaier, G. Kastenmuller, W. Romisch-Margl, F. J. Theis, J. Krumsiek, H. E. Wichmann und J. Linseisen (2012). "Body fat free mass is associated with the serum metabolite profile in a population-based study." *PLoS One* 7(6): e40009.

- Kamleh, M. A., T. M. Ebbels, K. Spagou, P. Masson und E. J. Want (2012). "Optimizing the use of quality control samples for signal drift correction in large-scale urine metabolic profiling studies." *Anal Chem* 84(6): 2670-2677.
- Karelis, A. D., M. Brochu und R. Rabasa-Lhoret (2004). "Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)?" *Diabetes Metab* 30(6): 569-572.
- Karelis, A. D., M. Faraj, J. P. Bastard, D. H. St-Pierre, M. Brochu, D. Prud'homme und R. Rabasa-Lhoret (2005). "The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile." *J Clin Endocrinol Metab* 90(7): 4145-4150.
- Karimpour, M., I. Surowiec, J. Wu, S. Gouveia-Figueira, R. Pinto, J. Trygg, A. M. Zivkovic und M. L. Nording (2016). "Postprandial metabolomics: A pilot mass spectrometry and NMR study of the human plasma metabolome in response to a challenge meal." *Anal Chim Acta* 908: 121-131.
- Karst, H., J. Steiniger, R. Noack und H. D. Steglich (1984). "Diet-induced thermogenesis in man: thermic effects of single proteins, carbohydrates and fats depending on their energy amount." *Ann Nutr Metab* 28(4): 245-252.
- Kashiwazaki, H., T. Suzuki und T. Inaoka (1988). "Postprandial resting metabolic rate and body composition in the moderately obese and normal-weight adult subjects at sitting posture." *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 34(4): 399-411.
- Kassel, D. B., M. Martin, W. Schall und C. C. Sweeley (1986). "Urinary metabolites of L-threonine in type 1 diabetes determined by combined gas chromatography/chemical ionization mass spectrometry." *Biomed Environ Mass Spectrom* 13(10): 535-540.
- Kaul, S., M. P. Rothney, D. M. Peters, W. K. Wacker, C. E. Davis, M. D. Shapiro und D. L. Ergun (2012). "Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat." *Obesity (Silver Spring)* 20(6): 1313-1318.
- Kennedy, A., T. W. Gettys, P. Watson, P. Wallace, E. Ganaway, Q. Pan und W. T. Garvey (1997). "The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure." *J Clin Endocrinol Metab* 82(4): 1293-1300.
- Kennedy, A. P., J. L. Shea und G. Sun (2009). "Comparison of the Classification of Obesity by BMI vs. Dual-energy X-ray Absorptiometry in the Newfoundland Population." *Obesity* 17(11): 2094-9.
- Kim, B. (2008). "Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate." *Thyroid* 18(2): 141-144.
- Kim, J., Z. Wang, S. B. Heymsfield, R. N. Baumgartner und D. Gallagher (2002). "Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method." *Am J Clin Nutr* 76(2): 378-383.
- Kinabo, J. L. und J. V. Durnin (1990). "Thermic effect of food in man: effect of meal composition, and energy content." *Br J Nutr* 64(1): 37-44.
- Klahr, S. (1989). "The modification of diet in renal disease study." *N Engl J Med* 320(13): 864-866.
- Kochhar, S., D. M. Jacobs, Z. Ramadan, F. Berruex, A. Fuerholz und L. B. Fay (2006). "Probing gender-specific metabolism differences in humans by nuclear magnetic resonance-based metabolomics." *Anal Biochem* 352(2): 274-281.



- Koda, M., S. Tsuzuku, F. Ando, N. Niino und H. Shimokata (2000). "Body composition by air displacement plethysmography in middle-aged and elderly Japanese. Comparison with dual-energy X-ray absorptiometry." *Ann N Y Acad Sci* 904: 484-488.
- Korostishevsky, M., C. J. Steves, I. Malkin, T. Spector, F. M. Williams und G. Livshits (2016). "Genomics and metabolomics of muscular mass in community-based sample of UK females." *Eur J Hum Genet* 24(2): 277-83.
- Kreymann, G., M. Adolph und M. J. Müller (2007). "Energieumsatz und Energiezufuhr." *Aktuel Ernaehr Med* 32: 8-12.
- Krug, S., G. Kastenmuller, F. Stuckler, M. J. Rist, T. Skurk, M. Sailer, J. Raffler, W. Romisch-Margl, J. Adamski, C. Prehn, T. Frank, K. H. Engel, T. Hofmann, B. Luy, R. Zimmermann, F. Moritz, P. Schmitt-Kopplin, J. Krumsiek, W. Kremer, F. Huber, U. Oeh, F. J. Theis, W. Szymczak, H. Hauner, K. Suhre und H. Daniel (2012). "The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges." *Faseb j* 26(6): 2607-2619.
- Krumsiek, J., K. Mittelstrass, K. T. Do, F. Stuckler, J. Ried, J. Adamski, A. Peters, T. Illig, F. Kronenberg, N. Friedrich, M. Nauck, M. Pietzner, D. O. Mook-Kanamori, K. Suhre, C. Gieger, H. Grallert, F. J. Theis und G. Kastenmuller (2015). "Gender-specific pathway differences in the human serum metabolome." *Metabolomics* 11(6): 1815-1833.
- Krüger, R., B. Merz, M. Rist, P. Ferrario, A. Bub, S. Kulling und B. Watzl (2017). "Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: direct and indirect contributions." *Mol Nutr Food Res* 61(11): 1700363.
- Kyle, U. G., I. Bosaeus, A. D. De Lorenzo, P. Deurenberg, M. Elia, J. M. Gomez, B. L. Heitmann, L. Kent-Smith, J. C. Melchior, M. Pirlich, H. Scharfetter, A. M. Schols und C. Pichard (2004). "Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods." *Clin Nutr* 23(5): 1226-1243.
- Landsberg, L., J. B. Young, W. R. Leonard, R. A. Linsenmeier und F. W. Turek (2009). "Do the obese have lower body temperatures? A new look at a forgotten variable in energy balance." *Trans Am Clin Climatol Assoc* 120: 287-295.
- Lawton, K. A., A. Berger, M. Mitchell, K. E. Milgram, A. M. Evans, L. Guo, R. W. Hanson, S. C. Kalhan, J. A. Ryals und M. V. Milburn (2008). "Analysis of the adult human plasma metabolome." *Pharmacogenomics* 9(4): 383-97.
- Lee, S. H., H. S. Ha, Y. J. Park, J. H. Lee, H. W. Yim, K. H. Yoon, M. I. Kang, W. C. Lee, H. Y. Son, Y. M. Park und H. S. Kwon (2011). "Identifying metabolically obese but normal-weight (MONW) individuals in a nondiabetic Korean population: the Chungju Metabolic disease Cohort (CMC) study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 75(4): 475-481.
- Leff, M. L., J. O. Hill, A. A. Yates, G. A. Cotsonis und S. B. Heymsfield (1987). "Resting metabolic rate: measurement reliability." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11(4): 354-359.
- Levenhagen, D. K., M. J. Borel, D. C. Welch, J. H. Piasecki, D. P. Piasecki, K. Y. Chen und P. J. Flakoll (1999). "A comparison of air displacement plethysmography with three other techniques to determine body fat in healthy adults." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23(5): 293-299.
- Levey, A. S., T. Greene, M. J. Sarnak, X. Wang, G. J. Beck, J. W. Kusek, A. J. Collins und J. D. Kopple (2006). "Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study." *Am J Kidney Dis* 48(6): 879-888.

- Lewis, G. D., L. Farrell, M. J. Wood, M. Martinovic, Z. Arany, G. C. Rowe, A. Souza, S. Cheng, E. L. McCabe, E. Yang, X. Shi, R. Deo, F. P. Roth, A. Asnani, E. P. Rhee, D. M. Systrom, M. J. Semigran, R. S. Vasan, S. A. Carr, T. J. Wang, M. S. Sabatine, C. B. Clish und R. E. Gerszten (2010). "Metabolic signatures of exercise in human plasma." *Sci Transl Med* 2(33): 33ra37.
- Luke, A., A. Adeyemo, H. Kramer, T. Forrester und R. S. Cooper (2004). "Association between blood pressure and resting energy expenditure independent of body size." *Hypertension* 43(3): 555-560.
- Luke, A. und D. A. Schoeller (1992). "Basal metabolic rate, fat-free mass, and body cell mass during energy restriction." *Metabolism* 41(4): 450-456.
- Lustgarten, M. S., L. L. Price, A. Chale, E. M. Phillips und R. A. Fielding (2014). "Branched chain amino acids are associated with muscle mass in functionally limited older adults." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(6): 717-724.
- Lustgarten, M. S., L. L. Price, T. Logvinenko, C. Hatzis, N. Padukone, N. V. Reo, E. M. Phillips, D. Kirn, J. Mills und R. A. Fielding (2013). "Identification of serum analytes and metabolites associated with aerobic capacity." *Eur J Appl Physiol* 113(5): 1311-1320.
- Lustgarten, M. S., L. L. Price, E. M. Phillips, D. Kirn, J. Mills und R. A. Fielding (2016). "Serum Predictors of Percent Lean Mass in Young Adults." *J Strength Cond Res* 30(8): 2194-201.
- Maehlum, S., M. Grandmontagne, E. A. Newsholme und O. M. Sejersted (1986). "Magnitude and duration of excess postexercise oxygen consumption in healthy young subjects." *Metabolism* 35(5): 425-429.
- Malik, R. und H. Hodgson (2002). "The relationship between the thyroid gland and the liver." *Qjm* 95(9): 559-569.
- Margolis, L. M., S. M. Pasiakos, J. P. Karl, J. C. Rood, S. J. Cable, K. W. Williams, A. J. Young und J. P. McClung (2012). "Differential effects of military training on fat-free mass and plasma amino acid adaptations in men and women." *Nutrients* 4(12): 2035-2046.
- Mathew, H., O. M. Farr und C. S. Mantzoros (2016). "Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients." *Metabolism* 65(1): 73-80.
- Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher und R. C. Turner (1985). "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man." *Diabetologia* 28(7): 412-419.
- Matyash, V., G. Liebisch, T. V. Kurzchalia, A. Shevchenko und D. Schwudke (2008). "Lipid extraction by methyl-tert-butyl ether for high-throughput lipidomics." *J Lipid Res* 49(5): 1137-1146.
- Mayer, H. O. (2013). *Interveiw und schriftliche Befragung. Grundlagen und Methoden empirischer Sozialforschung.* . München, Oldenbourg Verlag.
- McAnulty, S. R., L. S. McAnulty, J. D. Morrow, D. C. Nieman, J. T. Owens und C. M. Carper (2007). "Influence of carbohydrate, intense exercise, and rest intervals on hormonal and oxidative changes." *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17(5): 478-490.
- McCrorry, M. A., P. A. Mole, T. D. Gomez, K. G. Dewey und E. M. Bernauer (1998). "Body composition by air-displacement plethysmography by using predicted and measured thoracic gas volumes." *J Appl Physiol* (1985) 84(4): 1475-1479.

- McNeill, G., J. P. Rivers, P. R. Payne, J. J. de Britto und R. Abel (1987). "Basal metabolic rate of Indian men: no evidence of metabolic adaptation to a low plane of nutrition." *Hum Nutr Clin Nutr* 41(6): 473-483.
- Meigs, J. B., P. W. Wilson, C. S. Fox, R. S. Vasan, D. M. Nathan, L. M. Sullivan und R. B. D'Agostino (2006). "Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease." *J Clin Endocrinol Metab* 91(8): 2906-2912.
- Messier, V., A. D. Karelis, M. E. Robillard, P. Bellefeuille, M. Brochu, J. M. Lavoie und R. Rabasa-Lhoret (2010). "Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes." *Metabolism* 59(1): 20-24.
- Miccheli, A., F. Marini, G. Capuani, A. T. Micheli, M. Delfini, M. E. Di Cocco, C. Puccetti, M. Paci, M. Rizzo und A. Spataro (2009). "The influence of a sports drink on the postexercise metabolism of elite athletes as investigated by NMR-based metabolomics." *J Am Coll Nutr* 28(5): 553-564.
- Mifflin, M. D., S. T. St Jeor, L. A. Hill, B. J. Scott, S. A. Daugherty und Y. O. Koh (1990). "A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals." *Am J Clin Nutr* 51(2): 241-247.
- Millard-Stafford, M. L., M. A. Collins, E. M. Evans, T. K. Snow, K. J. Cureton und L. B. Roszkopf (2001). "Use of air displacement plethysmography for estimating body fat in a four-component model." *Med Sci Sports Exerc* 33(8): 1311-1317.
- Mittelstrass, K., J. S. Ried, Z. Yu, J. Krumsiek, C. Gieger, C. Prehn, W. Roemisch-Margl, A. Polonikov, A. Peters, F. J. Theis, T. Meitinger, F. Kronenberg, S. Weidinger, H. E. Wichmann, K. Suhre, R. Wang-Sattler, J. Adamski und T. Illig (2011). "Discovery of sexual dimorphisms in metabolic and genetic biomarkers." *PLoS Genet* 7(8): e1002215.
- Miyatake, N., K. Nonaka und M. Fujii (1999). "A new air displacement plethysmograph for the determination of Japanese body composition." *Diabetes Obes Metab* 1(6): 347-351.
- Morgan, J. B. und D. A. York (1983). "Thermic effect of feeding in relation to energy balance in elderly men." *Ann Nutr Metab* 27(1): 71-77.
- MRI (2008). Nationale Verzehrstudie II Ergebnisbericht, Teil 1. M. R. I. (Hrsg.).
- MRI (2017). "Metabolomics als neue Schlüsseltechnologie." Retrieved 14.03.2017, from <https://www.mri.bund.de/de/themen/metabolomics/>.
- Müller, M. J. (2007). *Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden, Prävention, Behandlung*. Heidelberg, Springer.
- Müller, M. J., A. Bosy-Westphal, S. Klaus, G. Kreyman, P. M. Luhrmann, M. Neuhauser-Berthold, R. Noack, K. M. Pirke, P. Platte, O. Selberg und J. Steiniger (2004). "World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure." *Am J Clin Nutr* 80(5): 1379-1390.
- Müller, M. J., A. Bosy-Westphal, D. Kutzner und M. Heller (2002). "Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies." *Obes Rev* 3(2): 113-122.

- Müller, M. J., A. Bosy-Westphal, W. Later, V. Haas und M. Heller (2009). "Functional body composition: insights into the regulation of energy metabolism and some clinical applications." *Eur J Clin Nutr* 63(9): 1045-1056.
- Müller, M. J., D. Langemann, I. Gehrke, W. Later, M. Heller, C. C. Gluer, S. B. Heymsfield und A. Bosy-Westphal (2011). "Effect of constitution on mass of individual organs and their association with metabolic rate in humans--a detailed view on allometric scaling." *PLoS One* 6(7): e22732.
- Munoz-Garach, A., I. Cornejo-Pareja und F. J. Tinahones (2016). "Does Metabolically Healthy Obesity Exist?" *Nutrients* 8(6): E320.
- Murgatroyd, P. R., H. L. Davies und A. M. Prentice (1987). "Intra-individual variability and measurement noise in estimates of energy expenditure by whole body indirect calorimetry." *Br J Nutr* 58(3): 347-356.
- Nagy, L. E. und J. C. King (1984). "Postprandial energy expenditure and respiratory quotient during early and late pregnancy." *Am J Clin Nutr* 40(6): 1258-1263.
- Nagy, T. R., B. A. Gower, R. M. Shewchuk und M. I. Goran (1997). "Serum leptin and energy expenditure in children." *J Clin Endocrinol Metab* 82(12): 4149-4153.
- Neeland, I. J., S. M. Grundy, X. Li, B. Adams-Huet und G. L. Vega (2016). "Comparison of visceral fat mass measurement by dual-X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in a multiethnic cohort: the Dallas Heart Study." *Nutr Diabetes* 6(7): e221.
- Nelson, K. M., R. L. Weinsier, C. L. Long und Y. Schutz (1992). "Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass." *Am J Clin Nutr* 56(5): 848-856.
- Newgard, C. B., J. An, J. R. Bain, M. J. Muehlbauer, R. D. Stevens, L. F. Lien, A. M. Haqq, S. H. Shah, M. Arlotto, C. A. Slentz, J. Rochon, D. Gallup, O. Ilkayeva, B. R. Wenner, W. S. Yancy, Jr., H. Eisensohn, G. Musante, R. S. Surwit, D. S. Millington, M. D. Butler und L. P. Svetkey (2009). "A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance." *Cell Metab* 9(4): 311-326.
- Nicklas, B. J., M. J. Toth, A. P. Goldberg und E. T. Poehlman (1997). "Racial differences in plasma leptin concentrations in obese postmenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 82(1): 315-317.
- Niskanen, L., S. Haffner, L. J. Karhunen, A. K. Turpeinen, H. Miettinen und M. I. Uusitupa (1997). "Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects." *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(4): 309-313.
- Nunez, C., A. J. Kovera, A. Pietrobelli, S. Heshka, M. Horlick, J. J. Kehayias, Z. Wang und S. B. Heymsfield (1999). "Body composition in children and adults by air displacement plethysmography." *Eur J Clin Nutr* 53(5): 382-387.
- Oberbach, A., M. Bluher, H. Wirth, H. Till, P. Kovacs, Y. Kullnick, N. Schlichting, J. M. Tomm, U. Rolle-Kampczyk, J. Murugaiyan, H. Binder, A. Dietrich und M. von Bergen (2011). "Combined proteomic and metabolomic profiling of serum reveals association of the complement system with obesity and identifies novel markers of body fat mass changes." *J Proteome Res* 10(10): 4769-4788.
- Obereisenbuchner, J. und M. Meteling-Eeken (2004). *Die Indirekte Kalorimetrie Prinzip, Beschreibung und Beurteilung einer Messmethode in der klinischen Praxis, D&I.*

- Oliveros, E., V. K. Somers, O. Sochor, K. Goel und F. Lopez-Jimenez (2014). "The concept of normal weight obesity." *Prog Cardiovasc Dis* 56(4): 426-433.
- Ortega, F. B., D. C. Lee, P. T. Katzmarzyk, J. R. Ruiz, X. Sui, T. S. Church und S. N. Blair (2013). "The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness." *Eur Heart J* 34(5): 389-397.
- Owen, O. E. (1988). "Resting metabolic requirements of men and women." *Mayo Clin Proc* 63(5): 503-510.
- Owen, O. E., J. L. Holup, D. A. D'Alessio, E. S. Craig, M. Polansky, K. J. Smalley, E. C. Kavle, M. C. Bushman, L. R. Owen, M. A. Mozzoli und et al. (1987). "A reappraisal of the caloric requirements of men." *Am J Clin Nutr* 46(6): 875-885.
- Owen, O. E., E. Kavle, R. S. Owen, M. Polansky, S. Caprio, M. A. Mozzoli, Z. V. Kendrick, M. C. Bushman und G. Boden (1986). "A reappraisal of caloric requirements in healthy women." *Am J Clin Nutr* 44(1): 1-19.
- Pannacciulli, N., J. C. Bunt, E. Ortega, T. Funahashi, A. D. Salbe, C. Bogardus und J. Krakoff (2006). "Lower total fasting plasma adiponectin concentrations are associated with higher metabolic rates." *J Clin Endocrinol Metab* 91(4): 1600-1603.
- Pasco, J. A., K. L. Holloway, A. G. Dobbins, M. A. Kotowicz, L. J. Williams und S. L. Brennan (2014). "Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study." *BMC Obes* 1: 9.
- Peake, J. M., S. J. Tan, J. F. Markworth, J. A. Broadbent, T. L. Skinner und D. Cameron-Smith (2014). "Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307(7): E539-552.
- Pechlivanis, A., S. Kostidis, P. Saraslanidis, A. Petridou, G. Tsalis, V. Mougios, H. G. Gika, E. Mikros und G. A. Theodoridis (2010). "(1)H NMR-based metabonomic investigation of the effect of two different exercise sessions on the metabolic fingerprint of human urine." *J Proteome Res* 9(12): 6405-6416.
- Pechlivanis, A., S. Kostidis, P. Saraslanidis, A. Petridou, G. Tsalis, K. Veselkov, E. Mikros, V. Mougios und G. A. Theodoridis (2013). "1H NMR study on the short- and long-term impact of two training programs of sprint running on the metabolic fingerprint of human serum." *J Proteome Res* 12(1): 470-480.
- Pechlivanis, A., K. G. Papaioannou, G. Tsalis, P. Saraslanidis, V. Mougios und G. A. Theodoridis (2015). "Monitoring the Response of the Human Urinary Metabolome to Brief Maximal Exercise by a Combination of RP-UPLC-MS and (1)H NMR Spectroscopy." *J Proteome Res* 14(11): 4610-4622.
- Phillips, C. M. und I. J. Perry (2013). "Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults?" *J Clin Endocrinol Metab* 98(10): E1610-1619.
- Poehlman, E. T., C. L. Melby und S. F. Badylak (1988). "Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in highly trained and untrained males." *Am J Clin Nutr* 47(5): 793-798.
- Poehlman, E. T., C. L. Melby, S. F. Badylak und J. Calles (1989). "Aerobic fitness and resting energy expenditure in young adult males." *Metabolism* 38(1): 85-90.
- Primeau, V., L. Coderre, A. Karelis, M. Brochu, M. Lavoie und V. Messier (2011). "Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy." *Int J Obes* 35(7): 971-81.

- Psihogios, N. G., I. F. Gazi, M. S. Elisaf, K. I. Seferiadis und E. T. Bairaktari (2008). "Gender-related and age-related urinalysis of healthy subjects by NMR-based metabonomics." *NMR Biomed* 21(3): 195-207.
- Pucci, E., L. Chiovato und A. Pinchera (2000). "Thyroid and lipid metabolism." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2: S109-112.
- Raben, A., L. Agerholm-Larsen, A. Flint, J. J. Holst und A. Astrup (2003). "Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake." *Am J Clin Nutr* 77(1): 91-100.
- Rasmussen, L. G., F. Savorani, T. M. Larsen, L. O. Dragsted, A. Astrup und S. B. Engelsen (2011). "Standardization of factors that influence human urine metabolomics." *Metabolomics* 7(1): 71-83.
- Ratcliff, L., S. S. Gropper, B. D. White, D. M. Shannon und K. W. Huggins (2011). "The influence of habitual exercise training and meal form on diet-induced thermogenesis in college-age men." *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21(1): 11-18.
- Ravussin, E. und C. Bogardus (1989). "Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization." *Am J Clin Nutr* 49(5): 968-975.
- Ravussin, E., B. Burnand, Y. Schutz und E. Jequier (1982). "Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects." *Am J Clin Nutr* 35(3): 566-573.
- Ravussin, E., S. Lillioja, T. E. Anderson, L. Christin und C. Bogardus (1986). "Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber." *J Clin Invest* 78(6): 1568-1578.
- Reed, G. W. und J. O. Hill (1996). "Measuring the thermic effect of food." *Am J Clin Nutr* 63(2): 164-169.
- Reinehr, T. (2010). "Obesity and thyroid function." *Mol Cell Endocrinol* 316(2): 165-171.
- Renz, H. (2014). *Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie*. Berlin, De Gruyter.
- Rist, M. J., C. Muhle-Goll, B. Gorling, A. Bub, S. Heissler, B. Watzl und B. Luy (2013). "Influence of Freezing and Storage Procedure on Human Urine Samples in NMR-Based Metabolomics." *Metabolites* 3(2): 243-258.
- Rist, M. J., A. Roth, L. Frommherz, C. H. Weinert, R. Kruger, B. Merz, D. Bunzel, C. Mack, B. Egert, A. Bub, B. Gorling, P. Tzvetkova, B. Luy, I. Hoffmann, S. E. Kulling und B. Watzl (2017). "Metabolite patterns predicting sex and age in participants of the Karlsruhe Metabolomics and Nutrition (KarMeN) study." *PLoS One* 12(8): e0183228.
- Roberson, L. L., E. C. Aneni, W. Maziak, A. Agatston, T. Feldman, M. Rouseff, T. Tran, M. J. Blaha, R. D. Santos, A. Sposito, M. H. Al-Mallah, R. Blankstein, M. J. Budoff und K. Nasir (2014). "Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review." *BMC Public Health* 14: 14.

- Roberts, S. B., M. Nicholson, M. Staten, G. E. Dallal, A. L. Sawaya, M. B. Heyman, P. Fuss und A. S. Greenberg (1997). "Relationship between circulating leptin and energy expenditure in adult men and women aged 18 years to 81 years." *Obes Res* 5(5): 459-463.
- Romisch-Margl, W., C. Prehn, R. Bogumil, C. Röhring, K. Suhre und J. Adamski (2012). "Procedure for tissue sample preparation and metabolite extraction for high-throughput targeted metabolomics." *Metabolomics* 8(1): 133-142.
- Rosner, B. (2011). *The False-Discovery Rate. Fundamentals of Biostatistics*. Bosten, USA, Brooks/Cole: 536-538.
- Rotar, O., M. Boyarinova, A. Orlov, V. Solntsev, Y. Zhernakova, S. Shalnova, A. Deev, A. Konradi, E. Baranova, I. Chazova, S. Boytsov und E. Shlyakhto (2017). "Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population." *Eur J Epidemiol* 32(3): 251-254.
- Roubenoff, R. (2004). "Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics." *Obes Res* 12(6): 887-888.
- Ruddick-Collins, L. C., N. A. King, N. M. Byrne und R. E. Wood (2013). "Methodological considerations for meal-induced thermogenesis: measurement duration and reproducibility." *Br J Nutr* 110(11): 1978-1986.
- Ruderman, N. B., S. H. Schneider und P. Berchtold (1981). "The "metabolically-obese," normal-weight individual." *Am J Clin Nutr* 34(8): 1617-1621.
- Rumpler, W. V., J. L. Seale, J. M. Conway und P. W. Moe (1990). "Repeatability of 24-h energy expenditure measurements in humans by indirect calorimetry." *Am J Clin Nutr* 51(2): 147-152.
- Ruoppolo, M., I. Campesi, E. Scolamiero, R. Pecce, M. Caterino, S. Cherchi, G. Mercurio, G. Tonolo und F. Franconi (2014). "Serum metabolomic profiles suggest influence of sex and oral contraceptive use." *Am J Transl Res* 6(5): 614-624.
- Sardinha, L. B., T. G. Lohman, P. J. Teixeira, D. P. Guedes und S. B. Going (1998). "Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men." *Am J Clin Nutr* 68(4): 786-793.
- Saude, E. J., D. Adamko, B. H. Rowe, T. Marrie und B. D. Sykes (2007). "Variation of metabolites in normal human urine." *Metabolomics* 3(4): 439-451.
- Scrimshaw, N., J. Waterlow und B. Schurch (1996). "Energy and protein requirements. Proceedings of an IDECG workshop. London, United Kingdom, 31 October-4 November 1994." *Eur J Clin Nutr* 50 Suppl 1: S1-197.
- Sedlock, D. A. (1994). "Fitness level and postexercise energy expenditure." *J Sports Med Phys Fitness* 34(4): 336-342.
- Segal, K. R. (1987). "Comparison of indirect calorimetric measurements of resting energy expenditure with a ventilated hood, face mask, and mouthpiece." *Am J Clin Nutr* 45(6): 1420-1423.
- Segal, K. R., A. Edano, L. Blando und F. X. Pi-Sunyer (1990). "Comparison of thermic effects of constant and relative caloric loads in lean and obese men." *Am J Clin Nutr* 51(1): 14-21.
- Segal, K. R. und B. Gutin (1983). "Thermic effects of food and exercise in lean and obese women." *Metabolism* 32(6): 581-589.

- Seo, M. H. und E. J. Rhee (2014). "Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype." *Endocrinol Metab (Seoul)* 29(4): 427-434.
- Shah, S. H., J. R. Bain, M. J. Muehlbauer, R. D. Stevens, D. R. Crosslin, C. Haynes, J. Dungan, L. K. Newby, E. R. Hauser, G. S. Ginsburg, C. B. Newgard und W. E. Kraus (2010). "Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events." *Circ Cardiovasc Genet* 3(2): 207-214.
- Shaham, O., R. Wei, T. J. Wang, C. Ricciardi, G. D. Lewis, R. S. Vasan, S. A. Carr, R. Thadhani, R. E. Gerszten und V. K. Mootha (2008). "Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity." *Mol Syst Biol* 4: 214.
- Shea, J. L., E. W. Randell und G. Sun (2011). "The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry." *Obesity* 19(3): 624-30.
- Shetty, P. S., C. J. Henry, A. E. Black und A. M. Prentice (1996). "Energy requirements of adults: an update on basal metabolic rates (BMRs) and physical activity levels (PALs)." *Eur J Clin Nutr* 50 Suppl 1: S11-23.
- Short, K. R. und D. A. Sedlock (1997). "Excess postexercise oxygen consumption and recovery rate in trained and untrained subjects." *J Appl Physiol* (1985) 83(1): 153-159.
- Shrestha, A., E. Mullner, K. Poutanen, H. Mykkanen und A. A. Moazzami (2017). "Metabolic changes in serum metabolome in response to a meal." *Eur J Nutr* 56(2): 671-81.
- Slupsky, C. M., K. N. Rankin, J. Wagner, H. Fu, D. Chang, A. M. Weljie, E. J. Saude, B. Lix, D. J. Adamko, S. Shah, R. Greiner, B. D. Sykes und T. J. Marrie (2007). "Investigations of the effects of gender, diurnal variation, and age in human urinary metabolomic profiles." *Anal Chem* 79(18): 6995-7004.
- Soares, M. J., L. S. Piers, K. O'Dea und G. R. Collier (2000). "Plasma leptin concentrations, basal metabolic rates and respiratory quotients in young and older adults." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(12): 1592-1599.
- Soares, M. J. und P. S. Shetty (1986). "Intra-individual variations in resting metabolic rates of human subjects." *Hum Nutr Clin Nutr* 40(5): 365-369.
- Sparti, A., J. P. DeLany, J. A. de la Bretonne, G. E. Sander und G. A. Bray (1997). "Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass." *Metabolism* 46(10): 1225-1230.
- Sriram, N., G. R. Hunter, G. Fisher und D. W. Brock (2014). "Resting energy expenditure and systolic blood pressure relationships in women across 4.5 years." *J Clin Hypertens (Greenwich)* 16(3): 172-176.
- Starkie, R. L., M. Hargreaves, J. Rolland und M. A. Febbraio (2005). "Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise." *Brain Behav Immun* 19(5): 404-412.
- Stefan, N., K. Kantartzis, J. Machann, F. Schick, C. Thamer, K. Rittig, B. Balletshofer, F. Machicao, A. Fritsche und H. U. Haring (2008). "Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans." *Arch Intern Med* 168(15): 1609-1616.
- Stretch, C., T. Eastman, R. Mandal, R. Eisner, D. S. Wishart, M. Mourtzakis, C. M. Prado, S. Damaraju, R. O. Ball, R. Greiner und V. E. Baracos (2012). "Prediction of skeletal muscle and fat mass in patients with advanced cancer using a metabolomic approach." *J Nutr* 142(1): 14-21.



- Succurro, E., M. A. Marini, S. Frontoni, M. L. Hribal, F. Andreozzi, R. Lauro, F. Perticone und G. Sesti (2008). "Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals." *Obesity (Silver Spring)* 16(8): 1881-1886.
- Surina, D. M., W. Langhans, R. Pauli und C. Wenk (1993). "Meal composition affects postprandial fatty acid oxidation." *Am J Physiol* 264(6 Pt 2): R1065-1070.
- Tajiri, K. und Y. Shimizu (2013). "Branched-chain amino acids in liver diseases." *World J Gastroenterol* 19(43): 7620-7629.
- Tappy, L. (1996). "Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans." *Reprod Nutr Dev* 36(4): 391-397.
- Tata, J. R. (1964). "BASAL METABOLIC RATE AND THYROID HORMONES." *Adv Metab Disord* 15: 153-189.
- Toth, M. J., S. S. Gottlieb, M. L. Fisher, A. S. Ryan, B. J. Nicklas und E. T. Poehlman (1997). "Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients." *Metabolism* 46(4): 450-453.
- Vicente-Rodriguez, G., J. P. Rey-Lopez, M. I. Mesana, E. Poortvliet, F. B. Ortega, A. Polito, E. Nagy, K. Widhalm, M. Sjostrom und L. A. Moreno (2012). "Reliability and intermethod agreement for body fat assessment among two field and two laboratory methods in adolescents." *Obesity (Silver Spring)* 20(1): 221-228.
- Visser, M., P. Deurenberg, W. A. van Staveren und J. G. Hautvast (1995). "Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis in young and elderly subjects: relationship with body composition, fat distribution, and physical activity level." *Am J Clin Nutr* 61(4): 772-778.
- Vollenweider, P., L. Tappy, D. Randin, P. Schneiter, E. Jequier, P. Nicod und U. Scherrer (1993). "Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans." *J Clin Invest* 92(1): 147-154.
- Wagner, D. R., V. H. Heyward und A. L. Gibson (2000). "Validation of air displacement plethysmography for assessing body composition." *Med Sci Sports Exerc* 32(7): 1339-1344.
- Wallace, M., Y. Z. H. Y. Hashim, M. Wingfield, M. Culliton, F. McAuliffe, M. J. Gibney und L. Brennan (2010). "Effects of menstrual cycle phase on metabolomic profiles in premenopausal women." *Human Reproduction* 25(4): 949-956.
- Wang, T. J., M. G. Larson, R. S. Vasan, S. Cheng, E. P. Rhee, E. McCabe, G. D. Lewis, C. S. Fox, P. F. Jacques, C. Fernandez, C. J. O'Donnell, S. A. Carr, V. K. Mootha, J. C. Florez, A. Souza, O. Melander, C. B. Clish und R. E. Gerszten (2011). "Metabolite profiles and the risk of developing diabetes." *Nat Med* 17(4): 448-453.
- Wang, T. J., D. Ngo, N. Psychogios, A. Dejam, M. G. Larson, R. S. Vasan, A. Ghorbani, J. O'Sullivan, S. Cheng, E. P. Rhee, S. Sinha, E. McCabe, C. S. Fox, C. J. O'Donnell, J. E. Ho, J. C. Florez, M. Magnusson, K. A. Pierce, A. L. Souza, Y. Yu, C. Carter, P. E. Light, O. Melander, C. B. Clish und R. E. Gerszten (2013). "2-Aminoadipic acid is a biomarker for diabetes risk." *J Clin Invest* 123(10): 4309-4317.
- Wang, Z., S. Heshka, K. Zhang, C. N. Boozer und S. B. Heymsfield (2001). "Resting energy expenditure: systematic organization and critique of prediction methods." *Obes Res* 9(5): 331-336.
- Weck, M., S. R. Bornstein, A. Barthel und M. Blüher (2012). "Wie ist Gewichtsreduktion erfolgreich möglich?" *Dtsch med Wochenschr* 137(43): 2223-2228.

- Weinert, C. H., B. Egert und S. E. Kulling (2015). "On the applicability of comprehensive two-dimensional gas chromatography combined with a fast-scanning quadrupole mass spectrometer for untargeted large-scale metabolomics." *J Chromatogr A* 1405: 156-167.
- Weir, J. B. (1949). "New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism." *J Physiol* 109(1-2): 1-9.
- Welle, S., R. Jozefowicz und M. Statt (1990). "Failure of dehydroepiandrosterone to influence energy and protein metabolism in humans." *J Clin Endocrinol Metab* 71(5): 1259-1264.
- Westerterp-Plantenga, M. S., W. D. van Marken Lichtenbelt, H. Strobbe und P. Schrauwen (2002). "Energy metabolism in humans at a lowered ambient temperature." *Eur J Clin Nutr* 56(4): 288-296.
- Westerterp, K. R. (2004). "Diet induced thermogenesis." *Nutr Metab (Lond)* 1(1): 5.
- Weststrate, J. A. (1993). "Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis: a methodological reappraisal." *Am J Clin Nutr* 58(5): 592-601.
- WHO (1985). "Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation." *World Health Organ Tech Rep Ser* 724: 1-206.
- WHO (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." *World Health Organ Tech Rep Ser* 894: i-xii: 1-253.
- Wiklund, P. K., S. Pekkala, R. Autio, E. Munukka, L. Xu, J. Saltevo, S. Cheng, U. M. Kujala, M. Alen und S. Cheng (2014). "Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome." *Diabetol Metab Syndr* 6(1): 40.
- Wildman, R. P., P. Muntner, K. Reynolds, A. P. McGinn, S. Rajpathak und J. Wylie-Rosett (2008). "The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004)." *Arch Intern Med* 168(15): 1617-24.
- Williams, J. E., J. C. Wells, C. M. Wilson, D. Haroun, A. Lucas und M. S. Fewtrell (2006). "Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model." *Am J Clin Nutr* 83(5): 1047-1054.
- Williamson, D. L. und J. P. Kirwan (1997). "A single bout of concentric resistance exercise increases basal metabolic rate 48 hours after exercise in healthy 59-77-year-old men." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52(6): M352-355.
- Wilms, B., S. Schmid, B. Ernst, M. Thurnheer und B. Schultes (2008). "Schlechte Vorhersagbarkeit des Ruheenergieverbrauchs bei Frauen mit Adipositas." *Aktuel Ernahrungsmed* 33(3): V1.
- Xiao, Q., S. C. Moore, S. M. Boca, C. E. Matthews, N. Rothman, R. Z. Stolzenberg-Solomon, R. Sinha, A. J. Cross und J. N. Sampson (2014). "Sources of variability in metabolite measurements from urinary samples." *PLoS One* 9(5): e95749.
- Yoo, H. J., S. Y. Hwang, K. M. Choi, S. H. Baik, E. M. Lee, E. J. Kim, S. W. Rha, C. G. Park, D. J. Oh und H. S. Seo (2016). "Clinical implication of body size phenotype on heart rate variability." *Metabolism* 65(11): 1589-1596.

- Yoo, H. K., E. Y. Choi, E. W. Park, Y. S. Cheong und R. A. Bae (2013). "Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle-Aged Men According to Different Criteria." *Korean J Fam Med* 34(1): 19-26.
- Zavaroni, I., E. Bonora, M. Pagliara, E. Dall'Aglio, L. Luchetti, G. Buonanno, P. A. Bonati, M. Bergonzani, L. Gnudi, M. Passeri und et al. (1989). "Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance." *N Engl J Med* 320(11): 702-706.
- Zhao, X., A. Peter, J. Fritsche, M. Elcnerova, A. Fritsche, H. U. Haring, E. D. Schleicher, G. Xu und R. Lehmann (2009). "Changes of the plasma metabolome during an oral glucose tolerance test: is there more than glucose to look at?" *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(2): E384-393.
- Zuppi, C., I. Messina, F. Forni, C. Rossi, L. Pennacchietti, F. Ferrari und B. Giardina (1997). "<sup>1</sup>H NMR spectra of normal urines: reference ranges of the major metabolites." *Clin Chim Acta* 265(1): 85-97.
- Zurlo, F., Y. Schutz, P. Frascarolo, G. Enzi, O. Deriaz und E. Jequier (1986). "Variability of resting energy expenditure in healthy volunteers during fasting and continuous enteral feeding." *Crit Care Med* 14(6): 535-538.

## Anhang

**Anhang 1:** Koeffizientenwerte der einzelnen Determinanten im Rahmen des Vorhersagemodells des REE (N=33 Parameter)

Determinante	Koeffizientenwert
FFM	353,04
Alter	-83,82
BMI	52,50
LDLC	-34,73
HF	27,35
BP systolisch	24,04
Glucose	23,83
Hämoglobin	23,02
LDH	22,87
IL_6	-16,85
Geschlecht	-15,89
FT4	15,51
FT3	15,24
Leptin	-8,49
Leukozyten	3,62
Erythrozyten	-0,48
TSH basal	0,48
HDLC	0,18
Myostatin	-0,13
Insulin	-0,12
Größe	0,00
Gewicht	0,00
TU	0,00
FM	0,00
BMC	0,00
FM%	0,00
VATM	0,00
FMI	0,00
ALST	0,00
BP diastolisch	0,00
Irisin	0,00
Cholesterin	0,00
Kreatinin	0,00

**Anhang 2:** R<sup>2</sup>-Werte (Korrelationen/ICC) zwischen den verschiedenen Messmethoden zur Bestimmung des REE

	REE_DXA	REE_BOD POD	REE_BIA	H.B.-Formel
IK	0,834/0,901	0,840/0,903	0,784/0,870	0,826/0,834
REE_DXA	x	0,981/0,990	0,964/0,939	0,883/0,808
REE_BOD POD	x	x	0,936/0,924	0,913/0,819
REE_BIA	x	x	x	0,854/0,897

**Anhang 3: SOP zur Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht**

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichtes.
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichtes im Rahmen der Studie „REE Woche 2015“
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichtes nach gültiger Anleitung.</p> <p><b>Wissenschaftler:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichtes nach gültiger Anleitung.</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b><u>Technische Voraussetzungen</u></b> Abgeschirmter Untersuchungsraum/Meßplatz mit Sitzgelegenheit Waage (geeicht) mit Längenmeßstation von Seca</p> <p><b><u>Voraussetzungen des Probanden</u></b> Die Messung der Körpergröße erfolgt ohne Schuhe, Mützen, Haar-Accessoires und Jacke. Schwere Gegenstände wie Schlüsselbund, Geldbeutel oder Brieftasche sollten abgelegt werden. Die Bestimmung des Körpergewichtes erfolgt ausschließlich in Unterwäsche (Socken dürfen je nach Bedarf angezogen werden).</p>
<b>Vorbereitung</b>	Tragbare Waage auf ebenem Boden aufstellen und justieren Waage einschalten
<b>Auffällige Abweichungen</b>	Auffällige Abweichungen bei der Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichtes müssen dokumentiert und umgehend mit dem Studienleiter abgeklärt werden, bevor weitere Messungen mit dem Probanden durchgeführt werden.
<b>Durchführung</b>	Den Probanden bitten Jacke, Mütze, Schuhe sowie schwere Gegenstände abzulegen und sich mit beiden Füßen auf die Waage zu stellen. Dabei sollte der Proband mit dem Gesicht zur Messlatte stehen, die Arme seitlich herunterhängen lassen und ruhig stehen. Gewicht ablesen.

---

	<p>Proband soll auf der Waage stehenbleiben, die Füße zusammenstellen und die Knie durchdrücken.</p> <p>Der Kopf soll gerade gehalten werden, der Blick darf nicht nach oben gehen. Die Augen sollen auf gleicher Höhe wie die Ohren sein.</p> <p>Vorsichtig die Messlatte ausfahren und den Messarm auf dem Kopf positionieren.</p> <p>Der Proband soll einatmen und ruhig stehen.</p> <p>Die Größe exakt in cm ablesen</p>
<b>Auswertung</b>	Keine explizite Auswertung notwendig
<b>Dokumentation</b>	Die Daten müssen im Dokument <b>CRF: Anthropometrie und Indirekte Kalorimetrie</b> vermerkt werden. Die Angaben sollen mit Kugelschreiber und auf eine Nachkommastelle genau notiert werden.
<b>Datensicherung</b>	Es findet keine explizite Datensicherung statt.
<b>Mitgeltende Unterlagen</b>	Aktuellste allgemeine Anleitung für die Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichtes.

**Anhang 4: SOP zur Durchführung der Bioelektrischen Impedanzanalyse**

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Messung des elektrischen Widerstands in einem organischen Körper mittels einem Body Impedance Analyser Nutriguard-MS
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die bioelektrische Impedanzanalyse im Rahmen der Studie „Die Rolle von Körperzusammensetzung und Metabolom für den Ruheenergieumsatz des Menschen (ReMo)“
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b></p> <p>Durchführung und Dokumentation korrekter Impedanzanalysen nach gültiger Anleitung</p> <p>Datensicherung</p> <p><b>Wissenschaftliches Personal:</b> Auswertung der Messergebnisse</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b>Technische Voraussetzungen</b></p> <p>Für die Bioelektrische Impedanzanalyse geeignetes Gerät z. B. Nutriguard-MS (Data Input)</p> <p>Korrekturer Anschluss des BIA-Gerätes, sowie der Messkabel und Elektroden laut Bedienerhandbuch</p> <p>Es ist sicherzustellen, dass vor Beginn der Studie die Genauigkeitsprüfung mittels Prüfsteckers durchgeführt wurde</p> <p>Eine geöffnete Packung Elektroden sollte innerhalb von 2 Monaten aufgebraucht werden. Das Öffnungsdatum auf die Packung schreiben</p> <p>Packungen mit stark verklebten Elektroden nicht verwenden, da dies auf unsachgemäßer Lagerung hinweisen kann</p> <p><b>Räumliche Voraussetzungen</b></p> <p>Raum mit Umkleidemöglichkeit</p> <p><b>Voraussetzungen des Probanden</b></p> <p>Vor Beginn der Messung sind bei den Probanden folgende Voraussetzungen sicher zu stellen. Abweichungen müssen protokolliert werden:</p> <p>Der Proband sollte möglichst 4 – 5 Stunden nüchtern sein</p> <p>Die letzte sportliche Betätigung sollte möglichst 12 Stunden zurückliegen</p> <p>Der letzte Alkoholkonsum sollte möglichst 24 Stunden zurückliegen</p> <p>Die Extremitäten sollten Körpertemperatur haben</p> <p>Kein Saunabesuch am Tag vor der Messung</p> <p>Vor Beginn der Messung komprimierende Verbände entfernen</p> <p><b>Sicherheitsmaßnahmen</b></p> <p>Keine schwangeren Frauen</p> <p>Keine Personen mit diagnostizierter Herzproblematik</p>



Keine Personen mit Herzschrittmacher

## Vorbereitung

### Qualitätskontrolle

Keine Qualitätskontrolle notwendig

Die Ladung des Akkus erfolgt wöchentlich (donnerstags), es sei denn der Akku hat eine geringere Spannung als 6,3 V

### Vorbereitung des Probanden

Schuhe sind generell auszuziehen, sowie den linken Socken

Körpergewicht und Größe wurden zuvor nach gültiger SOP „Größe und Gewicht“ bestimmt

## Durchführung

Die Messung erfolgt in Rückenlage auf der linken Körperseite

Der Kopf kann bei Bedarf mittels einer Kopffrolle gestützt werden

Die Beine des Probanden liegen in einem Winkel von ca. 45° auseinander, so dass sich die Oberschenkel nicht berühren. Ist dies nicht möglich (s.Bsp. bei schwer übergewichtigen Probanden) ist ein zusammengerolltes Handtuch zwischen die Oberschenkel zu legen.

Die Arme sind so zu positionieren, dass sie den Rumpf nicht berühren (ca. 30° vom Oberkörper entfernt).

Die Handflächen zeigen nach unten

Der Proband muss ruhig und entspannt liegen und darf während der Messung nicht sprechen

Auf eine korrekte Platzierung der Mess-Elektroden ist zu achten:

Handgelenkelektrode: Eine Linie durch den höchsten Punkt des Ulnaköpfchens ziehen. Den proximalen (= zum Körper hin) Rand der Elektrode längs dieser Linie aufkleben. Die Lasche sollte vom Körper weg zeigen.

Fingerelektrode: Eine Linie durch die Mitte der Grundgelenke von Zeige- und Mittelfinger ziehen. Den distalen (=vom Körper weg) Rand der Elektrode entlang dieser Linie kleben. Die Lasche sollte vom Körper weg zeigen.



Sprunggelenkelektrode: Eine Linie durch den höchsten Punkt von Außen- und Innenknöchel ziehen. Den proximalen Rand der Elektrode entlang dieser Linie kleben. Die Lasche sollte vom Körper weg zeigen.

Zehenelektrode: Eine Linie durch die Mitte der Grundgelenke von 2. und 3.

---

	<p>Zehe ziehen. Den distalen Rand der Elektrode längs dieser Linie kleben. Die Lasche sollte vom Körper weg zeigen.</p> <p>Der innere Abstand der Elektroden sollte bei Erwachsenen mind. 5 cm betragen</p>
<b>Technische Auffälligkeiten</b>	<p>Technische Auffälligkeiten während der Messung müssen dokumentiert und umgehend mit dem Studienleiter abgeklärt werden, bevor weitere Messungen mit Probanden durchgeführt werden</p>
<b>Dokumentation</b>	<p>Gerätelogsbuch</p> <p>Im Gerätelogsbuch muss folgendes dokumentiert werden:</p> <p>Datum der Messung</p> <p>Name des Technischen Mitarbeiters</p> <p>Anzahl der Messungen</p> <p>Probleme bei Messungen</p> <p>Austausch von Ersatzteilen</p> <p>Wartungen</p>
<b>Datensicherung</b>	<p>Tägliche Datensicherung mit Hilfe eines externen Speichermedium auf dem Server des Studienzentrums</p> <p>&gt;Studienzentrum&gt;Studien&gt;REE-Studie2015&gt;Sicherung Daten&gt;BIA</p>
<b>Mitgeltende Unterlagen</b>	<p>Bedienerhandbuch (Nutriguard-MS; Data Input)</p> <p>MRI-interne Anleitung zur BIA-Messung (19.02.2015)</p>
<b>Unterschrift</b>	<p>Jeder Mitarbeiter bestätigt durch seine Unterschrift, die SOP verstanden zu haben und ist verpflichtet diese einzuhalten</p>

**Anhang 5: SOP zur Durchführung der Luftverdrängungsplethysmographie**

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Messung der Körperzusammensetzung mittels Densitometrie (Luftverdrängung in einer Kammer).
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die densitometrische Messung im Rahmen der Studie „Die Rolle von Körperzusammensetzung und Metabolom für den Ruheenergieumsatz des Menschen (ReMo)“
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b></p> <p>Durchführung und Dokumentation korrekter Body Composition Analysen nach gültiger Anleitung.</p> <p>Datensicherung</p> <p><b>Wissenschaftler:</b></p> <p>Auswertung der Messergebnisse</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b><u>Technische Voraussetzungen</u></b></p> <p>BOD POD (Life Measurement, Inc.)</p> <p>Bedienung und korrekter Anschluss des Gerätes laut Bedienerhandbuch</p> <p>Erfolgreiche Durchführung der täglichen Kalibration</p> <p>Erfolgreiche Durchführung der wöchentlichen Kalibration (jeden Montag Kalibration der Waage „Scale“)</p> <p>Den Bod Pod immer geschlossen halten</p> <p>Datensicherung</p> <p><b><u>Räumliche Voraussetzungen</u></b></p> <p>Um eine hohe Messgenauigkeit zu gewährleisten sind folgende Bedingungen einzuhalten:</p> <p>Ruhiger Raum</p> <p>Vibrationen in unmittelbarer Umgebung, sowie Luftzirkulationen sind zu vermeiden.</p> <p>Es ist sicher zu stellen, dass der Geräuschpegel in der unmittelbaren Umgebung auf ein Minimum reduziert wird (Trennwände, Hinweisschilder, Mitarbeiter informieren).</p> <p>Die Raumtemperatur sollte zwischen 21°C – 27°C betragen.</p> <p>Maximale zulässige Abweichungen während des Tests +- 5 %</p> <p>Die Luftfeuchtigkeit sollte bei 20 – 70 % liegen</p> <p>Maximale zulässige Abweichungen während des Tests +- 5 %</p> <p>Der Raumdruck sollte konstant gehalten werden ( Fenster während Kalibration und Messung geschlossen halten)</p>

**Voraussetzungen des Probanden**

Vor Beginn der Messung sind bei den Probanden folgende Voraussetzungen sicher zu stellen. Abweichungen müssen protokolliert werden:

Proband darauf hinweisen, das Handy auszuschalten

Die körperliche Betätigung am Morgen der Messung wurde auf ein Minimum reduziert

Proband hat 12 Stunden vor Beginn der Messung keine Nahrung und Flüssigkeit mehr aufgenommen, mit Ausnahme von Wasser

Proband hat 14 Stunden vor Beginn der Messung intensive körperliche Betätigung eingestellt

Proband hat 24 Stunden vor Beginn der Messung keinen Alkohol konsumiert

Es ist darauf zu achten, dass der Proband vor der Messung seine Blase entleert hat

Der Proband muss sich bis auf die Unterwäsche oder einen enganliegenden Badeanzug/-hose entkleiden. Dabei auch alle Schmuckstücke, Brillen, Uhren etc. entfernen

Der Proband muss seine Haare unter einer enganliegenden Bademütze verbergen (es darf kein Luftpolster unter der Mütze vorhanden sein)

Der Proband muss in entspannter Haltung ( Füße auf dem Boden, Hände auf die Oberschenkel gelegt) im Bod Pod sitzen, dabei normal weiteratmen und nicht sprechen

Der Proband ist darauf hinzuweisen, dass im Notfall durch Drücken des grünen Knopfes die Kammer auch während der laufenden Messung von innen zu entriegeln ist (Magnete öffnen sich)

**Vorbereitung****Vorbereitung und Aufwärmphase des Gerätes**

Es ist sicherzustellen, dass eine 30 minütige Aufwärmzeit des Gerätes im eingeschalteten Zustand vor Kalibration und Messung eingehalten wird

Die Reihenfolge beim Einschalten des Bod Pods ist wie folgt einzuhalten

Grüner Hauptschalter am Trenntransformator

Schalter an der Rückseite des Bod Pod

Computer starten (Monitor und Drucker starten automatisch)

Hauptprogramm öffnet sich automatisch oder über Bod Pod-Icon starten

Mit eigenem „Benutzernamen“ und Passwort **>ifss-kit<** einloggen

**Kalibration**

Während der Kalibration darf der BOD POD nicht berührt werden und es darf niemand den Raum betreten. Erschütterungen sind zu vermeiden!

	<p>Fenster während Kalibration und Messung geschlossen halten</p> <p>Die Kalibration des BOD PODs ist arbeitstäglich, die der Waage (Scale) wöchentlich (immer montags) durchzuführen</p> <p>Dazu die „QC“ im Hauptmenü starten und montags alle 6 Schritte der Reihenfolge nach durchgehen.</p> <p>Dienstag bis Donnerstag kann die „Scale-Kalibration“ weggelassen werden</p> <p><b>Wichtig:</b> Kalibrationszylinder vor dem Programm „Autorun“ aus dem Bod Pod nehmen</p>
<b>Auffällige Abweichungen</b>	Auffällige Abweichungen bei der Messung sowie Kalibration müssen im Logbuch dokumentiert werden
<b>Durchführung</b>	<p><b><u>Allgemeine Durchführung:</u></b></p> <p>Vor der Kalibration kann der Raum durchgelüftet werden, sowie zwischen den Einzelmessungen</p> <p>Der Proband sollte, wie oben bei Voraussetzung beschrieben, vorbereitet sein und in entspannter Haltung im Bod Pod sitzen</p> <p>Eine Raumtemperatur zwischen 21°C – 27°C ist sicherzustellen</p> <p>Nach jedem Proband die Sitzfläche, Fußfläche und Waage mit Desinfektionstüchern reinigen (Meliseptol wipes oder Cleanisept wipes), und anschließend mit einem feuchten Tuch nachwischen</p> <p><b>Wichtig:</b> Der Bediener des Bod Pod kann jederzeit im Notfall durch Drücken der &gt;cancel&gt; Taste die Messung abbrechen und die Tür öffnen</p> <p><b><u>Eingabe der Probandendaten:</u></b></p> <p>Unter „Subject Information“ Probandendaten eingeben</p> <p>Unter „Select Test Profile“ bei &gt;Density Model&gt; Siri auswählen.</p> <p>Bei &gt;Thoracic Gas Volume (TGV)&gt; wird das Lungenvolumen als geschätzt (predicted) angegeben</p> <p>Bei „Test Results“ unter &gt;Daily Activity level&gt; Sedentary wählen</p>
<b>Dokumentation</b>	<p><b>Gerätelogsbuch</b></p> <p>Im Gerätelogsbuch muss folgendes dokumentiert werden:</p> <p>Datum der Messung</p> <p>Name des Technischen Mitarbeiters</p> <p>Kalibrations der Waage (Scale) jeden Montag</p> <p>Anzahl der Messungen</p> <p>Eventuelle Probleme bei Messungen sowie Kalibrationen</p> <p>Austausch von Ersatzteilen</p>

Wartungen

- Datensicherung**      Tägliche Datensicherung: die MRI-ReMo-Auswertung wird auf einem externen Speichermedium (USB) gespeichert und auf dem Server des Studienzentrums abgelegt  
>Studienzentrum>Studien>REE-Studie2015>Sicherung Daten>BodPod
- Testende**              Nach Beendigung der letzten Messung ist darauf zu achten in folgender Reihenfolge abzuschalten  
PC herunterfahren  
Schalter am Bod Pod ausschalten  
Grüner Schalter am Trenntrafo ausschalten
- Mitgeltende Unterlagen**      Bedienerhandbuch
- Unterschrift**              Jeder Mitarbeiter bestätigt durch seine Unterschrift, die SOP verstanden zu haben und ist verpflichtet diese einzuhalten

**Anhang 6: SOP zur Durchführung der Dual-Röntgen-Absorptiometrie**

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Messung der Ganzkörperanalyse mittel DXA.
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die Ganzkörperanalyse im Rahmen der Studie „Die Rolle von Körperzusammensetzung und Metabolom für den Ruheenergieumsatz des Menschen (ReMo)“
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b></p> <p>Durchführung und Dokumentation korrekter Qualitätskontrollen und Ganzkörperanalysen nach gültiger Anleitung</p> <p>Datensicherung</p> <p>Auswertung der Messergebnisse</p> <p><b>Studienarzt:</b></p> <p>Aufklärungsgespräch</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b><u>Technische Voraussetzungen</u></b></p> <p>Für die Ganzkörperanalyse geeignetes Gerät</p> <p>Lunar iDXA (GE Healthcare)</p> <p>Erfolgreiche Durchführung der monatlichen und nutzungstäglichen Qualitätskontrollen</p> <p>Bedienung darf nur von autorisiertem Personal durchgeführt werden, bei dem die aktuelle Strahlenschutzbescheinigung nach RöV vorliegt</p> <p>Software Updates sind während des Studienzeitraumes zu vermeiden</p> <p>Die gesetzliche Vorschriften für den Betrieb eines DXA-Gerätes sind einzuhalten</p> <p>Die Aufwärmzeit des Lunar iDXA von 2 Stunden sind einzuhalten</p> <p><b><u>Räumliche Voraussetzungen</u></b></p> <p>Raum mit Umkleidemöglichkeit</p> <p><b><u>Voraussetzungen des Probanden</u></b></p> <p>Vor Beginn der Messung sind bei den Probanden folgende Voraussetzungen sicher zu stellen. Abweichungen müssen protokolliert werden:</p> <p>Proband hat 12 Stunden vor Beginn der Messung keine Nahrung und Flüssigkeit mehr aufgenommen, mit Ausnahme von Wasser</p> <p>Aufklärung des Probanden über die Untersuchung</p> <p>Unterschriebene Einverständniserklärung liegt vor</p> <p>Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, Verabreichung von Radionukliden oder strahlungsundurchlässige Stoffe 3-5 Tage vor der Ganzkörperanalyse</p> <p>Ein Maximalgewicht von 205 kg und Größe von 1,90 m darf nicht überschritten</p>

werden

Es dürfen keine Kleidungsstücke getragen werden, die Röntgenstrahlen dämpfen, wie z. B. Reißverschlüsse und Knöpfe.

Bei Frauen ist eine Schwangerschaft auszuschließen

## **Vorbereitung**

### **Qualitätskontrolle**

Jeden Tag, vor Beginn der Probandenmessungen, muss die tägliche Qualitätskontrolle durchgeführt werden

Es ist sicherzustellen, dass die monatliche Qualitätskontrolle (Phantommessung) durchgeführt wird.

Nur bei bestandenen Qualitätskontrollen dürfen Messungen am Probanden durchgeführt werden

Sollte sich die Raumtemperatur um mehr als 5°C während des Messtages ändern, ist eine erneute Qualitätskontrolle durchzuführen.

Die Qualitätskontrollen müssen dokumentiert und aufbewahrt werden

### **Vorbereitung des Probanden**

Der Proband wird in Unterwäsche oder T-Shirt gemessen. Es ist darauf zu Achten, dass sich keine Metallteile daran befinden wie z. B. Knöpfe oder Metallverschlüsse

Bei Frauen ist sicherzustellen, dass kein Bügel-BH getragen wird

Es sind Untersuchungskittel ohne Metallverschlüsse bereitzuhalten, sollte der Proband keine passende Unterwäsche tragen.

Schuhe sind generell auszuziehen. Socken oder Strumpfhosen dürfen anbehalten werden.

Sämtliche Gegenstände aus Metall sind, soweit möglich, vor der Messung abzulegen, z. B. Schmuck, Brille, Uhren etc.

Körpergewicht und Größe wurden zuvor nach gültiger SOP „Größe und Gewicht“ bestimmt



**Durchführung****Positionierung des Probanden:**

Der gesamte Körper muss sich innerhalb des vorgegebenen Scanbereichs befinden. Wenn der Proband breiter als der Scanbereich ist, muss er für einen halben Körperscan (Spiegelbild-Scan) positioniert werden. Hierzu müssen sich die gesamte rechte Seite des Körpers, der gesamte Kopf sowie die Wirbelsäule innerhalb des Scanfensters befinden.

Es ist sicherzustellen, dass sich der Proband während der Messung nicht bewegt. Dazu werden Knie und Füße mit einem Klettband fixiert

Die Zeit, in der der Proband flach auf dem Scannertisch liegt, ist möglichst kurz halten

Die Hände des Probanden müssen mit den Handflächen Richtung Oberschenkel innerhalb des Scanbereichs liegen. Der Daumen zeigt dabei nach oben.

Die Hände dürfen die Beine nicht berühren.

Zwischen den Armen und dem Rumpf muss eine Spalte von ca. 1cm vorhanden sein

Es ist sicher zu stellen, dass sich der Kopf des Probanden etwa 3 cm unterhalb der Horizontallinie auf der Tischauflage befindet.

**Ganzkörperanalyse**

Stellen sie sicher, dass auch Kopf, Füße und Arme des Probanden vollständig auf dem Bild zu sehen sind. Wenn kein korrektes Bild erscheint, abbrechen und neu positionieren

Der Proband ist darauf hinzuweisen nicht in den Laserstrahl zu schauen

Unnötige Messungen sind zu vermeiden

Solange der Scan ausgeführt wird, in Sichtkontakt mit dem Probanden bleiben  
Auffälligkeiten müssen dokumentiert werden

Blockierung des Scannerarms durch Gegenstände (z. B. Schuhe unter dem Scannertisch) sind zu verhindern

Ein Abstand (1m) zum Gerät während der Messung ist zur eigenen Sicherheit einzuhalten. Dies gilt auch für empfindliche Messgeräte (BIA)

**Technische  
Auffälligkeiten**

Technische Auffälligkeiten während der Messung müssen dokumentiert und umgehend mit dem Studienleiter abgeklärt werden, bevor weitere Messungen mit Probanden durchgeführt werden

---

<b>Auswertung</b>	Die Auswertung der Messungen mit Hilfe der ROIs darf für die komplette Studie nur von einer Person durchgeführt werden um personenbedingte Abweichungen zu vermeiden.
<b>Dokumentation</b>	<b>Geräteloggbuch</b> Im Geräteloggbuch muss folgendes dokumentiert werden: Datum der Messung Name des Technischen Mitarbeiters Anzahl der Messungen Probleme bei Messungen sowie Qualitätskontrollen Austausch von Ersatzteilen Wartungen
<b>Datensicherung</b>	Tägliche Datensicherung: der Bericht MRI-ReMo-Auswertung wird ausgedruckt und erst auf einem externen Speichermedium (USB) gespeichert, sowie anschließend auf dem Server des Studienzentrums Bericht öffnen – drucken – >Datei>Export>Wechselträger (F) > ReMo_Nachname, Vorname >Studienzentrum>Studien>REE-Studie2015>Sicherung Daten>DXA
<b>Mitgeltende Unterlagen</b>	Bedienerhandbuch (LU43616DE (Auflage 15. Mai 2014) Gesetzliche Vorgaben
<b>Unterschrift</b>	Jeder Mitarbeiter bestätigt durch seine Unterschrift, die SOP verstanden zu haben und ist verpflichtet diese einzuhalten

**Anhang 7: SOP zur Durchführung der Blutdruckmessung**

**Technische Voraussetzungen** Abgeschirmter Untersuchungsraum/Messplatz mit Sitzgelegenheit.  
Blutdruckmessgerät (oszillometrisches Messprinzip) zur automatischen Messung des Blutdrucks am Oberarm:  
*Boso-Carat professional*  
(gemäß den europäischen Vorschriften des Medizinproduktegesetzes sowie der Europeanorm EN1060 Teil 1 und Teil 3)  
Drei verschieden große Blutdruckmanschetten, die entsprechend der Oberarmumfänge der Probanden anzuwenden sind.

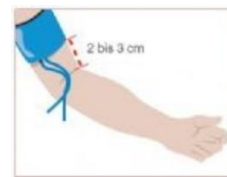
Manschetten-Typ	Armumfang
CA01	22-32 cm
CA02	32-48 cm
CA03	16-22 cm

Maßband zur Messung des Oberarmumfangs

**Allgemeine Voraussetzungen** Die Messungen sollten generell in sitzender Position nach 3-5-minütiger Ruhephase des Probanden erfolgen (keine längeren und angeregten Patientengespräche in der Ruhephase!). Es sollte darauf geachtet werden, dass der Proband die Beine im Sitzen nicht überkreuzt. Nach außergewöhnlicher körperlicher oder psychischer Belastung muss die Ruhephase verlängert werden. (mind. 15 Minuten).  
Bis ca. eine Stunde vor der Messung Verzicht auf koffeinhaltige Getränke, Alkohol und Nikotin.  
Falls der Proband Medikamente gegen hohen Blutdruck einnimmt, sollte er diese auch an den Untersuchungstagen wie gewohnt einnehmen.  
Die Messung ist am unbedeckten Oberarm durchzuführen.  
Der Messarm darf nicht durch zurückgeschobene Kleidung abgeschnürt werden. Entsprechende Kleidungsstücke, Uhren oder Schmuckgegenstände sind vor der Messung abzulegen.

**Vorbereitung** Aufgeladene Batterien/Akkus in das Gerät einlegen. Das Gerät ist damit betriebsbereit.  
Manschette entsprechend des Oberarmumfangs auswählen  
Manschette mit dem Gerät so verbinden, dass der Stecker fest in die Buchse auf der linken Geräteseite einrastet.  
Manschette vor dem Anlegen vollständig entlüften.

Die zu einem Ring geöffnete Manschette über den Oberarm streifen, bis der untere Manschettenrand ca. 2-3 cm oberhalb der Armbeuge liegt.

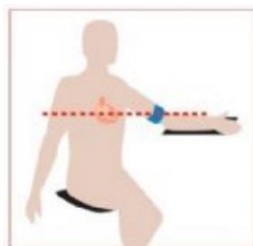


Manschette dabei so platzieren, dass die Markierung über der Arterie liegt.

Das durch den Metallbügel geführte Manschettenende anziehen und nach außen um den Oberarm schlagen. Zum sicheren Haften den Klettverschluss leicht andrücken.

Manschette so fest um den Oberarm anlegen, dass gerade noch etwa zwei Finger zwischen Manschette und Arm passen.

Den Arm mit der angelegten Manschette entspannt und leicht abgewinkelt auf den Tisch legen, so dass sich die Manschette auf Höhe des Herzens (in Höhe der Aortenklappe) befindet.



### Durchführung

START-Taste drücken. Zur Funktionskontrolle erscheinen kurz sämtliche Zahlensegmente und Funktionssymbole.

Die Manschette wird aufgepumpt. Der steigende Manschettendruck wird digital angezeigt.

Bei Erreichen der Aufpumphöhe schaltet die Pumpe ab und die Luft in der Manschette entweicht automatisch.

Gerät misst. Während der Messphase werden der fallende Manschettendruck und das Herz-Symbol angezeigt. Sobald das Gerät die ersten Pulsationen registriert, blinkt das Herz-Symbol im Pulsrhythmus.

Nach Ende der Messung öffnet sich das eingebaute Ventil zur Schnellentlüftung der Manschette.

Blutdruck und Pulswerte können von der Anzeige abgelesen werden.

Die aktuelle Messung wird automatisch gespeichert, Fehlmessungen werden nicht gespeichert.

Um eine Wiederholungsmessung durchzuführen, ist erneut die START-Taste zu drücken.

Der Blutdruck wird an beiden Armen gemessen. Anschließend wird an dem Arm mit dem höheren Wert noch weitere zwei Male im Abstand von je 3 Minuten gemessen. Sinkt der Puls nach hohem Anfangswert auch nach der 3. Messung weiter, sollte eine vierte Messung durchgeführt werden.

Nach der letzten Messung Blutdruckmanschette vom Arm abnehmen.

Nach ca. 1 Min. schaltet das Gerät automatisch ab.



Während der Messung den Arm mit der Manschette nicht bewegen und nicht sprechen

#### Dokumentation

Systolische und diastolische Blutdruckwerte

Puls ( $\text{min}^{-1}$ )

Datum und Uhrzeit der Messungen

Medikation

#### Besonderheiten

Um das Ergebnis einer zuletzt durchgeführten Messung anzuzeigen, kann die START-Taste bei ausgeschaltetem Gerät für 3 Sek. gedrückt werden. Der Messwert wird nun für ca. 3 Sek. angezeigt, danach schaltet das Gerät automatisch ab.

Eine Messung kann jederzeit abgebrochen werden, indem man die START-Taste betätigt, wodurch die Manschette automatisch entlüftet wird.

Die Blutdruckmessung sollte eine Dauer von 2 Minuten nicht überschreiten.

Im Fehlerfall kann die Manschette jederzeit durch Öffnen des Klettverschlusses abgenommen werden.

Die Blutdruckmanschette sollte nach Möglichkeit nicht an einem Arm angelegt werden, der krampft oder gelähmt ist.

#### Beeinflussungen der Messgenauigkeit (Störgrößen)

Falsche Manschettenanbringung (z. B. Metallbügel über der Arterie)

Manschetten- oder Schlauchleck

Übermäßige Patientenbewegung

Herzrhythmusstörungen und Herzschrittmacher

Betrieb im Bereich starker elektromagnetischer Felder wie

z. B. Mobiltelefone

#### Fehleranzeigen

Fehleranzeige	Ursache	Behebung
Err	Manschettendruck schwankt während der Messung zu stark	Arm ruhig halten
	keine auswertbaren Pulsationen erfassbar	Lage der Manschette überprüfen
	Systole – Diastole $\leq 10$ mmHg	Lage der Manschette überprüfen

	Fehler beim Aufpumpen	Messung wiederholen
CUF	Manschette zu locker angelegt	Manschette anziehen
blinkendes Herzsymbol	Fehler im Messablauf	Wiederholungsmessung mit vollkommen ruhig gehaltenen Arm
	unregelmäßiger Puls als Hinweis auf Herzrhythmusstörung	----

**Batteriewechsel**

Bei Entfernen der Batterien im Mess- bzw. Speichermodus wird der Messwertspeicher sofort gelöscht.

Bei dauerhaftem Entfernen der Batterien (> 30 Sek.) wird der Messwertspeicher gelöscht.

**Quellen, Literaturangaben**

Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga e.V.

Manual *Boso-Carat professional*

**Anhang 8:** SOP zur Durchführung der EE-Messung anhand des Haubensystems

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Messung der Indirekten Kalorimetrie.
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die Messung der Indirekte Kalorimetrie im Rahmen der Studie „REE Woche 2015“
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Kalibrationen und Messungen der Indirekten Kalorimetrie nach gültiger Anleitung.</p> <p><b>Wissenschaftler:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Kalibrationen und Messungen der Indirekten Kalorimetrie nach gültiger Anleitung sowie Auswertung der Messergebnisse. Datensicherung</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b>Technische Voraussetzungen</b> V Max Encore (Care Fusion) Bedienung und korrekter Anschluss des Gerätes laut Bedienerhandbuch Erfolgreiche Durchführung der Massenflußsensor- und Gaskalibration</p> <p><b>Räumliche Voraussetzungen</b> Ruhiger Raum Es ist sicher zu stellen, dass der Geräuschpegel in der unmittelbaren Umgebung auf ein Minimum reduziert wird (Trennwände, Hinweisschilder, Mitarbeiter informieren) Die Raumtemperatur sollte zwischen 22°C – 24°C betragen. Klimaanlage auf 24°C im Automatikmodus stellen.</p> <p><b>Voraussetzungen des Probanden</b> Vor Beginn der Messung sind bei den Probanden folgende Voraussetzungen sicher zu stellen. Abweichungen müssen protokolliert werden: Die körperliche Betätigung am Morgen der Messung wurde auf ein Minimum reduziert Proband darauf hinweisen, das Handy auszuschalten Proband hat 12 Stunden vor Beginn der Messung keine Nahrung und Flüssigkeit mehr aufgenommen, mit Ausnahme von Wasser Proband hat 14 Stunden vor Beginn der Messung intensive körperliche Betätigung eingestellt Proband hat 24 Stunden vor Beginn der Messung keinen Alkohol konsumiert</p>

**Vorbereitung****Aufwärmphase des Gerätes**

Es ist sicherzustellen, dass eine Aufwärmzeit des Geräts vor Beginn der Gaskalibration von mindestens 30 Minuten eingehalten wird.

Die Kalibration des Massenflusssensors kann bereits nach 10 Minuten nach Einschalten des Gerätes durchgeführt werden.

**Kalibration**

Die Klimaanlage muss sowohl zur Durchführung der Gaskalibration als auch zur Kalibration des Massenflusssensors ausgeschaltet werden.

Die Kalibration des Massenflusssensors ist arbeitstäglich sowie nach einem Austausch des Sensors durchzuführen

Die Gaskalibration wird unmittelbar vor jeder Messung der Indirekten Kalorimetrie durchgeführt.

**Einstellung der Pumpe:****Für Nüchternmessung:**

Die Starteinstellung der Pumpe wurde für jeden Proband in einer vorherigen Probemessung ermittelt.

Diese Pumpeneinstellung ist auf dem CRF „Anthropometrie und Indirekte Kalorimetrie – REE Woche/2015“ dokumentiert

**Nach der Nahrungsaufnahme / körperlicher Aktivität:**

Zur Einstellung der Pumpe nach der Nahrungsaufnahme bzw. körperlicher Aktivität wird die Pumpeinstellung der Nüchternmessung verwendet und um 20 % erhöht.

**Auffällige Abweichungen**

Auffällige Abweichungen bei der Indirekten Kalorimetrie müssen dokumentiert und umgehend mit dem Studienleiter abgeklärt werden, bevor weitere Messungen mit Probanden durchgeführt werden

**Durchführung****Allgemeine Durchführung:**

Vor der Gaskalibration muss der Raum durchlüftet werden

Proband muss vor Start der Messung mindestens 5 Minuten ruhig auf der Liege liegen

Eine Raumtemperatur zwischen 22°C – 24°C ist sicherzustellen

Proband ist während der Messung zu zudecken

**Eingabe der Probandendaten:**

Als Probanden-ID ist die Profimed-ID wie folgt einzugeben:

<PM Nummer>

Für die zweite Messung an einem Tag müssen die Probandendaten erneut angelegt werden. Dazu ist bei der Probanden-ID folgendes einzugeben: <PM Nummer>\_<M2>.



Für alle Messungen der Indirekten Kalorimetrie wird ausschließlich das Gewicht vom ersten Studientag (Montag) eingegeben

Tägliche Messung des Körpergewichts vor der Indirekten Kalorimetrie in Unterwäsche und Socken. Dies dient nur zur Verlaufskontrolle des Körpergewichts und muss auf dem CRF „Anthropometrie und Indirekte Kalorimetrie – REE Woche/2015“ dokumentiert werden.

Für Harnstoff N2 ist der Standardwert „15“ einzugeben

#### **Veränderung der Pumpeneinstellung während der Messung**

Die gemessene expiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration (FECO<sub>2</sub>) muss zwischen 0,5 und 1 % liegen (optimal bei 0,75)

Sollte nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens 5 Minuten die FECO<sub>2</sub>-Konzentration länger als eine Minute außerhalb dieser angegebenen Grenzen im roten Bereich liegen, ist die Pumpeneinstellung um 5 Punkte zu verändern. Jede Veränderung der Pumpeneinstellung muss auf dem CRF „Anthropometrie und Indirekte Kalorimetrie – REE Woche/2015“ dokumentiert werden.

#### **Messdauer:**

Die angegebenen Zeiten zur Messdauer müssen wie angegeben eingehalten werden:

Nüchternmessung	30 Minuten
Messung nach Nahrungsaufnahme	35 Minuten
Messung nach körperlicher Aktivität	45 Minuten

#### **Auswertung**

Mit der Stufe „SS1“ den Auswertebereich zum Berechnen des Energieumsatzes wie folgt markieren:

Nüchternmessung	Minute 10-30
Messung nach Nahrungsaufnahme	Minute 5-35
Messung nach körperlicher Aktivität	Minute 5-45

Es ist darauf zu Achten, dass „SS4=Durchn. SS1-3“ immer aktiviert ist, da sonst keine Berechnung auf dem Befund erfolgt

#### **Dokumentation**

##### **Geräteloggbuch**

Im Geräteloggbuch muss folgendes dokumentiert werden:

Datum der Messung

Name des Technischen Mitarbeiters

Faktor von Inspiration und Expiration der Massenflusssensorkalibration

Anzahl der Messungen

Probleme bei Messungen sowie Kalibrationen

Austausch von Ersatzteilen

Wartungen

**Clinical Research File (CRF)**

Es ist sicherzustellen, dass der CRF „Anthropometrie und Indirekte Kalorimetrie – REE Woche/2015“ vollständig auszufüllen ist.

Sollte es keine Anmerkungen geben, ist dies z. B. durch einen Querstrich zu markieren.

**Datensicherung**

Immer freitags am Ende einer Studienwoche die Daten auf dem Server sichern. Die Daten müssen dazu im Studienordner „REE Woche“ unter Studienzentrum gespeichert werden.

(Studienzentrum>Studien>REE-Studie>Sicherung Daten>REE Woche)

**Mitgeltende Unterlagen**

Aktuellste allgemeine Anleitung für Vmax Encore zur Messung der Indirekten Kalorimetrie

Bedienerhandbuch

**Anhang 9: SOP zur Durchführung des Ergometer-Ausdauertests**

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Messung der körperlichen Belastung auf dem Fahrradergometer.
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die Durchführung der körperlichen Belastung auf dem Fahrradergometer im Rahmen der Studie „REE Woche 2015“
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Messung der körperlichen Belastung auf dem Fahrradergometer nach gültiger Anleitung.</p> <p><b>Wissenschaftler:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Messung der körperlichen Belastung auf dem Fahrradergometer nach gültiger Anleitung.</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b><u>Technische Voraussetzungen</u></b> Daum-Electronic-Ergometer (Leihgerät vom Sportinstitut des KIT) Pulsgurt von Polar mit Armbanduhr (Leihgerät vom Sportinstitut des KIT)</p> <p><b><u>Räumliche Voraussetzungen</u></b> Die Raumtemperatur soll zwischen 20°C – 22°C liegen. Die Klimaanlage ist auf 22°C im Automatikmodus zu stellen. Abweichungen sind zu protokollieren. Die Luftfeuchtigkeit soll unter 60 % sein. Falls dies nicht der Fall ist, muss der Raum vor Beginn der Durchführung gut durchlüftet werden. Abweichungen sind zu protokollieren. Sicherstellen, dass das Notfallequipment (Blutzuckergerät, automatisiertes Blutdruckgerät, Notfallrucksack, Defibrillator) sowie Notfallrationen (Cola, Apfelsaft, Traubenzucker) im Raum sind.</p> <p><b><u>Voraussetzungen für die Durchführung</u></b> Vor Beginn der Messung sind bei den Probanden folgende Voraussetzungen sicher zu stellen: Das Messprotokoll „Körperliche Aktivität“ ist mit den notwendigen Angaben zur Durchführung der Belastung ausgefüllt und stimmig. Die vorgegebene Wattzahl wurde vorab bestimmt und berechnet. Proband hat nach der vorangegangenen Ruheenergieumsatzmessung keine Nahrung zu sich genommen Proband hat am Tag der Messung ausschließlich Wasser zu sich genommen Proband darauf hinweisen, das Handy während der körperlichen Belastung auszuschalten</p>

Sicherstellen, dass der Kurzfragebogen ausgefüllt und alle Fragen mit Nein beantwortet sind. Falls eine oder mehrere Fragen mit Ja beantwortet wurden, darf die Durchführung nur mit Rücksprache mit der Studienärztin oder der Studienleitung erfolgen.

Abweichungen müssen protokolliert werden.

### Vorbereitung

Anschalten des Gerätes

Einstellung des Lenkers sowie des Sitzes entsprechend der Probandengröße  
(Zur Orientierung: Knie sollte am tiefsten Punkt fast durchgestreckt sein)

Anlegen des Brustgurtes (Polar) nach vorherigem Besprühen mit dem Elektrodenkontaktspray auf den beiden Kontaktflächen

Anfangsbelastung von 50 Watt einstellen

Proband über den engen Zeitplan nach Beendigung der Belastung informieren und sicherstellen, dass alle notwendigen Dinge (Handtuch, Duschgel, Kleidung für die folgende Energieumsatzmessung) vorbereitet sind

Sicherstellen, dass die Tür zum Bad nicht durch den Proband verriegelt werden kann

### Durchführung

#### Allgemeine Durchführung:

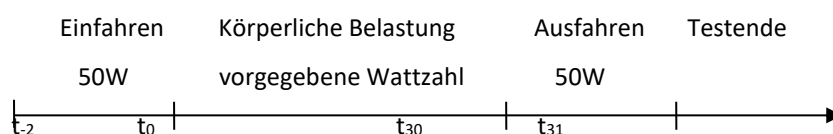
Warmfahren für 2 Minuten bei 50 Watt bereits bei vorgegebener Trittfrequenz  
Notierung der Ruhe-Herzfrequenz (tiefster Wert vor Start der Messung)

Die Ziel-Wattzahl für die 30-minütige Belastung ist auf dem Messprotokoll „Körperliche Aktivität“ vermerkt und wird nach Beendigung der 2-minütigen Aufwärmphase auf die vorgegebene Wattzahl erhöht. Wattzahl zum Ausfahren  
Notierung der Herzfrequenzen im Messprotokoll körperliche Belastung in 3-Minuten-Intervallen nach Start der eigentlichen Belastung (Warmfahrphase zählt hier nicht dazu!)

30-minütige Belastung bei vorgegebener Wattzahl

Ausfahren nach Beendigung der 30-minütigen Belastung bei 50 Watt für 1 Minute

Ausziehen des Brustgurtes + Desinfektion/Säuberung (kann bereits während dem 1-minütigen Ausfahren geschehen)



Es ist darauf zu achten, dass während der Belastung die vorgegebene Wattzahl und Trittfrequenz gehalten werden!

**Nach der Belastung:**

Strenger und enger Zeitplan für den Probanden nach Beendigung der Belastung!

Kurzes Abduschen, Toilettengang, Wasseraufnahme, Anziehen ausreichend warmer Kleidung für die anschließende Energieumsatzmessung (alles innerhalb von 4 Minuten!)

Die Tür zum Bad darf nicht verriegelt sein!

**Auffällige Abweichungen** **Technische Auffälligkeiten**

Technische Auffälligkeiten am Gerät sind sofort der Studienleitung zu melden und ggf. durch einen Medizintechniker zu prüfen.

**Proband**

Auffällige Abweichungen bei der Belastung auf dem Fahrradergometer müssen dokumentiert und umgehend mit der Studienleitung abgeklärt werden.

Falls die vorgegebene Wattzahl oder Trittzahl nicht mehr konstant gehalten werden kann, wird die Wattzahl in 5-Watt-Schritten solange verringert, bis der Proband mit der veränderten Wattzahl die Belastung fortsetzen kann (die Veränderung der Wattzahl sowie der Zeitpunkt der Veränderung ist im Messprotokoll „körperliche Belastung“ zu protokollieren!).

Abbruchkriterien: bei Unwohlsein, Zittern oder schweren Schwindelgefühlen des Probanden muss die Belastung vorzeitig abgebrochen werden.

Bei Unwohlsein oder Schwindelgefühlen nach Beendigung der Belastung muss der Blutzuckerspiegel gemessen werden: falls der Blutzuckerwert <50-60 mg/dl ist, hat der Proband eine Hypoglykämie. In diesem Fall ist sofort die Studienärztin zu informieren sowie eine Notfallration (Cola, Apfelsaft, Traubenzucker) zu verabreichen.

<b>Dokumentation</b>	Es ist sicherzustellen, dass das Messprotokoll körperliche Belastung vollständig ausgefüllt ist. Sollte es keine Bemerkungen geben, ist dies z. B. durch einen Querstrich zu vermerken.
<b>Datensicherung</b>	Es findet keine explizite Datensicherung auf dem Daum-Electronic-Ergometer statt.
<b>Mitgeltende Unterlagen</b>	Aktuellste allgemeine Anleitung für die Belastung auf dem Fahrradergometer Handbuch

**Anhang 10: SOP zur Durchführung der standardisierten Nahrungsaufnahme**

<b>Gegenstand</b>	Diese SOP beschreibt den allgemeinen Ablauf zur Aufnahme der Trinknahrung.
<b>Geltungsbereich</b>	Die vorliegende SOP gilt für die Aufnahme der Trinknahrung im Rahmen der Studie „REE Woche 2015“.
<b>Zuständigkeiten</b>	<p><b>Technisches Personal:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Aufnahme der Trinknahrung nach gültiger Anleitung.</p> <p><b>Wissenschaftler:</b> Durchführung und Dokumentation korrekter Aufnahme der Trinknahrung nach gültiger Anleitung. Berechnung und Festlegung der vorgegebenen Menge an Trinknahrung.</p>
<b>Allgemeine Voraussetzungen</b>	<p><b><u>Angaben zum Produkt</u></b> Nestle Resource Energy (1,5 kcal/ml); Vanille-Geschmack (Ohne Ballaststoffe, Lactosearm)</p> <p>Es ist sicher zu stellen, dass die vorgegebene Trinknahrung bei 8°C gelagert wird.</p>
<b>Vorbereitung</b>	<p>Es ist vorab sicher zu stellen, dass als Trinknahrung ausschließlich das vorgegebene Produkt verwendet wird.</p> <p>Vor Abfüllen müssen die Flaschen ausreichend geschüttelt werden.</p> <p>Umfüllen der Trinknahrung in Gläser mit Hilfe eines Messzylinder max. 30 Minuten vor Aufnahme der Trinknahrung durch den Probanden.</p> <p>Die Menge der Trinknahrung wird wie folgt festgelegt: Die Menge an Kcal der Trinknahrung entsprechen 50 % der Kcal der Ruheenergieumsatzmessung vom Vortag (REE1; Montag). 1ml Trinknahrung entsprechen 1,5 kcal.</p>
<b>Auffällige Abweichungen</b>	Auffällige Abweichungen bei der Aufnahme der Trinknahrung müssen dokumentiert und umgehend mit der Studienleitung abgeklärt werden, bevor weitere Messungen mit Probanden durchgeführt werden.
<b>Durchführung</b>	<p>Aufnahme der Trinknahrung innerhalb von 5 Minuten.</p> <p>Das Protokoll „Standardisierte Nahrungsaufnahme“ ist auszufüllen: falls keine Anmerkungen zu notieren sind, ist die durch einen Strich zu vermerken.</p> <p>Das Protokoll ist mit Kugelschreiber auszufüllen.</p>

## Anhang 11: Liste aller 531 identifizierten und quantifizierten Metabolite aus dem Urin

Messplattform	Variablenabkürzung	Variablenname	Identifikationslevel	Einheit
NMR	x_0.828_0.840	U 0.83	4	Bucket-Integral
	x_0.867_0.892	U 0.87	4	Bucket-Integral
	x_0.892_0.927	U 0.89	4	Bucket-Integral
	x_0.927_0.938	U 0.93	4	Bucket-Integral
	x_0.938_0.958	Leucine 1	3	Bucket-Integral
	x_0.958_0.969	U 0.96	4	Bucket-Integral
	x_0.969_0.980	Leucine 2	3	Bucket-Integral
	x_0.980_0.993	U 0.98	4	Bucket-Integral
	x_0.993_1.005	U 0.99	4	Bucket-Integral
	x_1.005_1.014	U 1.00	4	Bucket-Integral
	x_1.014_1.023	U 1.01	4	Bucket-Integral
	x_1.037_1.055	U 1.04	4	Bucket-Integral
	x_1.055_1.064	Valine	3	Bucket-Integral
	x_1.064_1.084	U 1.06	4	Bucket-Integral
	x_1.096_1.120	U 1.10	4	Bucket-Integral
	x_1.120_1.133	U 1.12	4	Bucket-Integral
	x_1.133_1.146	U 1.13	4	Bucket-Integral
	x_1.146_1.160	U 1.15	4	Bucket-Integral
	x_1.160_1.172	U 1.16	4	Bucket-Integral
	x_1.172_1.212	Ethanol	3	Bucket-Integral
	x_1.212_1.225	U 1.21	4	Bucket-Integral
	x_1.225_1.244	U 1.22	4	Bucket-Integral
	x_1.244_1.263	U 1.24	4	Bucket-Integral
	x_1.263_1.283	U 1.26	4	Bucket-Integral
	x_1.283_1.297	U 1.28	4	Bucket-Integral
	x_1.320_1.354	Lactate/Threonine	3	Bucket-Integral
	x_1.354_1.370	2-Hydroxyisobutyrate	2	Bucket-Integral
	x_1.428_1.443	U 1.43	4	Bucket-Integral
	x_1.443_1.471	U 1.44	4	Bucket-Integral
	x_1.471_1.500	U 1.47	4	Bucket-Integral
	x_1.623_1.649	U 1.62	4	Bucket-Integral
	x_1.649_1.693	U 1.65	4	Bucket-Integral
	x_1.693_1.713	U 1.69	4	Bucket-Integral
	x_1.713_1.756	U 1.71	4	Bucket-Integral
	x_1.756_1.767	U 1.76	4	Bucket-Integral
	x_1.767_1.799	U 1.77	4	Bucket-Integral
	x_1.818_1.829	U 1.82	4	Bucket-Integral
	x_1.829_1.846	U 1.83	4	Bucket-Integral
	x_1.846_1.865	U 1.85	4	Bucket-Integral
	x_1.865_1.890	U 1.87	4	Bucket-Integral
	x_1.890_1.916	U 1.89	4	Bucket-Integral
	x_1.921_1.930	Acetate	3	Bucket-Integral
	x_1.930_1.954	U 1.93	4	Bucket-Integral
	x_1.954_1.974	U 1.95	4	Bucket-Integral
	x_1.974_2.004	U 1.97	4	Bucket-Integral
	x_2.004_2.016	U 2.00	4	Bucket-Integral
	x_2.016_2.051	U 2.02	4	Bucket-Integral
	x_2.078_2.090	U 2.08	4	Bucket-Integral
	x_2.090_2.102	U 2.09	4	Bucket-Integral
	x_2.102_2.115	U 2.10	4	Bucket-Integral
	x_2.115_2.138	U 2.12	4	Bucket-Integral
	x_2.138_2.163	U 2.14	4	Bucket-Integral
	x_2.163_2.183	U 2.16	4	Bucket-Integral
	x_2.183_2.193	U 2.18	4	Bucket-Integral
	x_2.193_2.227	U 2.19	4	Bucket-Integral
	x_2.227_2.242	U 2.23	4	Bucket-Integral
	x_2.242_2.266	U 2.24	4	Bucket-Integral
	x_2.266_2.279	U 2.27	4	Bucket-Integral
	x_2.279_2.296	U 2.28	4	Bucket-Integral
	x_2.296_2.319	U 2.30	4	Bucket-Integral
	x_2.319_2.339	U 2.32	4	Bucket-Integral
	x_2.339_2.351	U 2.34	4	Bucket-Integral
	x_2.365_2.387	U 2.37	4	Bucket-Integral
	x_2.387_2.398	U 2.39	4	Bucket-Integral
	x_2.398_2.431	U 2.40	4	Bucket-Integral
	x_2.431_2.460	U 2.43	4	Bucket-Integral
	x_2.460_2.488	U 2.46	4	Bucket-Integral
	x_2.488_2.519	U 2.49	4	Bucket-Integral
	x_2.519_2.581	Citrate 1	2	Bucket-Integral
	x_2.581_2.633	U 2.58	4	Bucket-Integral
	x_2.650_2.717	Citrate 2	3	Bucket-Integral
	x_2.717_2.743	Dimethylamine	3	Bucket-Integral
	x_2.743_2.768	U 2.74	4	Bucket-Integral
	x_2.768_2.790	U 2.77	4	Bucket-Integral
	x_2.790_2.816	U 2.79	4	Bucket-Integral
	x_2.816_2.847	U 2.81	4	Bucket-Integral
	x_2.847_2.860	U 2.85	4	Bucket-Integral
	x_2.875_2.898	U 2.88	4	Bucket-Integral

x_2.898_2.910	U 2.90	4	Bucket-Integral
x_2.910_2.922	U 2.91	4	Bucket-Integral
x_2.922_2.938	U 2.92	4	Bucket-Integral
x_2.938_2.954	U 2.94	4	Bucket-Integral
x_2.968_3.009	U 2.97	4	Bucket-Integral
x_3.009_3.028	U 3.01	4	Bucket-Integral
x_3.028_3.075	Creatinine 1	3	Bucket-Integral
x_3.094_3.101	U 3.09	4	Bucket-Integral
x_3.101_3.115	U 3.10	4	Bucket-Integral
x_3.115_3.138	U 3.12	4	Bucket-Integral
x_3.138_3.170	U 3.14	4	Bucket-Integral
x_3.170_3.182	U 3.17	4	Bucket-Integral
x_3.182_3.217	U 3.18	4	Bucket-Integral
x_3.217_3.240	U 3.22	4	Bucket-Integral
x_3.240_3.250	U 3.24	4	Bucket-Integral
x_3.250_3.260	U 3.25	4	Bucket-Integral
x_3.260_3.283	TMAO	3	Bucket-Integral
x_3.283_3.298	U 3.28	4	Bucket-Integral
x_3.298_3.308	U 3.30	4	Bucket-Integral
x_3.308_3.323	U 3.31	4	Bucket-Integral
x_3.323_3.349	U 3.32	4	Bucket-Integral
x_3.349_3.371	U 3.35	4	Bucket-Integral
x_3.371_3.394	U 3.71	4	Bucket-Integral
x_3.394_3.407	U 3.39	4	Bucket-Integral
x_3.407_3.416	U 3.40	4	Bucket-Integral
x_3.416_3.424	U 3.41	4	Bucket-Integral
x_3.424_3.437	U 3.42	4	Bucket-Integral
x_3.437_3.444	U 3.43	4	Bucket-Integral
x_3.444_3.459	U 3.44	4	Bucket-Integral
x_3.459_3.482	U 3.46	4	Bucket-Integral
x_3.482_3.493	U 3.48	4	Bucket-Integral
x_3.493_3.517	U 3.49	4	Bucket-Integral
x_3.517_3.528	U 3.52	4	Bucket-Integral
x_3.528_3.548	U 3.53	4	Bucket-Integral
x_3.548_3.563	U 3.55	4	Bucket-Integral
x_3.563_3.578	Glycine	3	Bucket-Integral
x_3.578_3.588	U 3.58	4	Bucket-Integral
x_3.588_3.625	U 3.59	4	Bucket-Integral
x_3.625_3.645	U 3.63	4	Bucket-Integral
x_3.645_3.668	U 3.65	4	Bucket-Integral
x_3.668_3.684	U 3.67	4	Bucket-Integral
x_3.684_3.733	U 3.68	4	Bucket-Integral
x_3.733_3.744	U 3.73	4	Bucket-Integral
x_3.744_3.763	U 3.74	4	Bucket-Integral
x_3.763_3.794	U 3.76	4	Bucket-Integral
x_3.794_3.817	U 3.79	4	Bucket-Integral
x_3.817_3.829	U 3.82	4	Bucket-Integral
x_3.829_3.846	U 3.83	4	Bucket-Integral
x_3.846_3.864	U 3.85	4	Bucket-Integral
x_3.864_3.879	U 3.86	4	Bucket-Integral
x_3.879_3.900	U 3.88	4	Bucket-Integral
x_3.900_3.912	U 3.90	4	Bucket-Integral
x_3.912_3.925	U 3.91	4	Bucket-Integral
x_3.933_3.942	U 3.93	4	Bucket-Integral
x_3.952_3.963	U 3.95	4	Bucket-Integral
x_3.963_3.985	Hippurate 1	3	Bucket-Integral
x_3.985_4.005	U 3.99	4	Bucket-Integral
x_4.005_4.022	U 4.01	4	Bucket-Integral
x_4.022_4.041	U 4.02	4	Bucket-Integral
x_4.041_4.073	Creatinine 2	3	Bucket-Integral
x_4.073_4.099	U 4.07	4	Bucket-Integral
x_4.099_4.112	U 4.10	4	Bucket-Integral
x_4.112_4.123	U 4.11	4	Bucket-Integral
x_4.123_4.133	U 4.12	4	Bucket-Integral
x_4.133_4.145	U 4.13	4	Bucket-Integral
x_4.145_4.164	U 4.15	4	Bucket-Integral
x_4.164_4.211	U 4.16	4	Bucket-Integral
x_4.211_4.225	U 4.21	4	Bucket-Integral
x_4.225_4.240	U 4.23	4	Bucket-Integral
x_4.240_4.271	U 4.24	4	Bucket-Integral
x_4.271_4.292	U 4.27	4	Bucket-Integral
x_4.292_4.303	U 4.29	4	Bucket-Integral
x_4.303_4.338	U 4.30	4	Bucket-Integral
x_4.338_4.361	U 4.34	4	Bucket-Integral
x_4.385_4.410	U 4.39	4	Bucket-Integral
x_4.410_4.435	U 4.41	4	Bucket-Integral
x_4.435_4.452	U 4.44	4	Bucket-Integral
x_4.467_4.490	U 4.47	4	Bucket-Integral
x_6.588_6.632	U 6.59	4	Bucket-Integral
x_6.632_6.671	U 6.63	4	Bucket-Integral
x_6.671_6.685	U 6.67	4	Bucket-Integral
x_6.751_6.801	U 6.75	4	Bucket-Integral
x_6.801_6.810	U 6.80	4	Bucket-Integral



	x_6.852_6.884	U 6.85	4	Bucket-Integral
	x_6.884_6.905	U 6.88	4	Bucket-Integral
	x_6.905_6.918	U 6.91	4	Bucket-Integral
	x_6.918_6.936	U 6.92	4	Bucket-Integral
	x_6.936_6.968	U 6.94	4	Bucket-Integral
	x_6.968_7.005	U 6.97	4	Bucket-Integral
	x_7.005_7.032	U 7.01	4	Bucket-Integral
	x_7.032_7.117	U 7.03	4	Bucket-Integral
	x_7.117_7.211	U 7.12	4	Bucket-Integral
	x_7.211_7.250	U 7.21	4	Bucket-Integral
	x_7.250_7.272	U 7.25	4	Bucket-Integral
	x_7.272_7.287	U 7.27	4	Bucket-Integral
	x_7.287_7.306	U 7.29	4	Bucket-Integral
	x_7.306_7.337	U 7.31	4	Bucket-Integral
	x_7.337_7.358	U 7.34	4	Bucket-Integral
	x_7.358_7.372	U 7.36	4	Bucket-Integral
	x_7.372_7.399	U 7.37	4	Bucket-Integral
	x_7.399_7.411	U 7.40	4	Bucket-Integral
	x_7.411_7.423	U 7.41	4	Bucket-Integral
	x_7.423_7.449	U 7.42	4	Bucket-Integral
	x_7.449_7.484	U 7.45	4	Bucket-Integral
	x_7.484_7.528	U 7.48	4	Bucket-Integral
	x_7.528_7.550	Hippurate 2	3	Bucket-Integral
	x_7.550_7.575	Hippurate 3	3	Bucket-Integral
	x_7.575_7.600	U 7.58	4	Bucket-Integral
	x_7.600_7.651	U 7.60	4	Bucket-Integral
	x_7.651_7.666	Hippurate 4	3	Bucket-Integral
	x_7.678_7.691	U 7.68	4	Bucket-Integral
	x_7.691_7.718	U 7.69	4	Bucket-Integral
	x_7.718_7.746	U 7.72	4	Bucket-Integral
	x_7.746_7.764	U 7.75	4	Bucket-Integral
	x_7.820_7.858	Hippurate 5	3	Bucket-Integral
	x_7.858_7.888	U 7.86	4	Bucket-Integral
	x_8.449_8.494	U 8.45	4	Bucket-Integral
	x_8.494_8.567	Hippurate 6	3	Bucket-Integral
	x_8.813_8.883	Trigonelline 1	3	Bucket-Integral
	x_9.113_9.142	Trigonelline 2	2	Bucket-Integral
GCxGC-MS	A0006	Unknown 0006	4	Intensität
	A0007	Unknown 0007	4	Intensität
	A0019	Unknown 0019	4	Intensität
	A0037	2-Hydroxy-pyridine	2	Intensität
	A0039	Brenztraubensäure	1	Intensität
	A0040	Unknown 0040	4	Intensität
	A0041	Laktatsäure	1	Intensität
	A0046	Unknown 0046	4	Intensität
	A0053	Glycolsäure	1	Intensität
	A0057	Valin	1	Intensität
	A0058	Alanin	1	Intensität
	A0072	Unknown 0072	4	Intensität
	A0076	Unknown 0076	4	Intensität
	A0079	Oxalsäure	1	Intensität
	A0084	3-Hydroxy-pyridin	2	Intensität
	A0087	3-Hydroxypropionsäure or ähnliches	2	Intensität
	A0088	Unknown 0088	4	Intensität
	A0093	p-Cresol TMS	1	Intensität
	A0103	ähnlich zur 3-Hydroxyiso-buttersäure	3	Intensität
	A0129	Unknown 0129	4	Intensität
	A0140	Unknown 0140 (Spurenanalyt)	4	Intensität
	A0148	Unknown 0148	4	Intensität
	A0175	Ethanol-amine	1	Intensität
	A0185	Glycerol	1	Intensität
	A0188	Phosphat	1	Intensität
	A0200	Maltol (Spurenanalyt)	2	Intensität
	A0202	Unknown 0202	4	Intensität
	A0213	Glycine TMS3	1	Intensität
	A0214	Maleic acid TMS2 (Spurenanalyt)	2	Intensität
	A0222	Catechol TMS2	1	Intensität
	A0224	Succinic acid TMS2	1	Intensität
	A0239	Uracil TMS2	1	Intensität
	A0245	Citraconic acid TMS2 + Itaconic acid TMS2	2	Intensität
	A0247	Deoxy-threonic acid isomer	2	Intensität
	A0257	Fumaric acid TMS2	1	Intensität
	A0259	4-Deoxy-threonic acid TMS4	1	Intensität
	A0268	Serine TMS3	1	Intensität
	A0271	like Butanetriol TMS3	3	Intensität
	A0274	Similar to Erythrono-lactone TMS2	3	Intensität
	A0288	Unknown 0288	4	Intensität
	A0299	Similar to Malic acid TMS3	3	Intensität
	A0302	Unknown 0302	4	Intensität
	A0304	Unknown 0304	4	Intensität
	A0305	Unknown 0305	4	Intensität
	A0316	Glutaric acid TMS2	1	Intensität
	A0317	Similar to dihydroxy-butyric acid TMS3	3	Intensität

A0318	Unknown 0318	4	Intensität
A0330	3-Methyl-glutaric acid TMS2	1	Intensität
A0331	Erythrono-lacton TMS2	1	Intensität
A0345	3,4-Dihydroxy-butyrac acid TMS3 or isomer	2	Intensität
A0346	Unknown 0346	4	Intensität
A0347	trans-3-Methyl-glutaconic acid TMS2	2	Intensität
A0360	3-Aminoiso-butyrac acid TMS3	1	Intensität
A0369	Decanoic acid TMS	2	Intensität
A0375	Unknown 0375	4	Intensität
A0383	Citramalic acid TMS3	1	Intensität
A0384	Amino-malonic acid TMS3	2	Intensität
A0392	Unknown 0392	4	Intensität
A0401	cis-3-Methyl-glutaconic acid TMS2	2	Intensität
A0407	Malic acid TMS3	1	Intensität
A0413	Unknown 0413	4	Intensität
A0421	Unknown 0421	4	Intensität
A0423	Threitol TMS4 + meso-erythritol TMS4	1	Intensität
A0424	Adipic acid TMS2	1	Intensität
A0425	Unknown 0425	4	Intensität
A0432	5-Oxoproline TMS2	1	Intensität
A0434	Unknown 0434	4	Intensität
A0444	Unknown 0444	4	Intensität
A0449	Unknown 0449	4	Intensität
A0453	Similar to 2-Hydroxy-glutaric acid TMS3	3	Intensität
A0455	Pimelic acid TMS2 isomer	3	Intensität
A0457	Deoxy-pentitol TMS4	3	Intensität
A0463	Similar to fumaric acid TMS2	3	Intensität
A0468	probably Erythronic acid TMS4	2	Intensität
A0472	5-Hydroxy-methyl-2-furoic acid TMS2	2	Intensität
A0475	Cysteine TMS3	1	Intensität
A0478	Unknown 0478	4	Intensität
A0485	Unknown 0485	4	Intensität
A0488	2-Hydroxy-phenyl-acetic acid TMS2 (trace analyte)	2	Intensität
A0494	Threonic acid TMS4	1	Intensität
A0496	Unknown 0496	4	Intensität
A0501	2-Isopropyl-malic acid TMS3	2	Intensität
A0502	Tiglyl-glycine TMS2 (trace analyte)	2	Intensität
A0504	Unknown 0504	4	Intensität
A0507	Similar to 2-Hydroxy-glutaric acid TMS3	3	Intensität
A0511	alpha-Ketoglutaric acid MEOX-TMS2	1	Intensität
A0515	Unknown 0515	4	Intensität
A0518	Unknown 0518 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0535	Unknown 0535 (organic acid)	3	Intensität
A0537	3-Hydroxy-phenyl-acetic acid TMS2	1	Intensität
A0540	3-Hydroxy-3-methyl-glutaric acid TMS3	1	Intensität
A0542	Pimelic acid TMS2	1	Intensität
A0554	Unknown 0554 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0559	Phenyl-alanine TMS2	1	Intensität
A0566	Unknown 0566	4	Intensität
A0567	4-Hydroxy-benzoic acid TMS2	1	Intensität
A0573	Unknown 0573	4	Intensität
A0575	Deoxy-pentitol TMS4 isomer	3	Intensität
A0580	4-Hydroxy-phenyl-acetic acid TMS2	1	Intensität
A0587	Tartaric acid TMS4	1	Intensität
A0597	2,5-Furandi-carboxylic acid TMS2	1	Intensität
A0598	Xylose MEOX-TMS4 derivative1	1	Intensität
A0599	Unknown 0599	4	Intensität
A0600	Dodecanoic acid TMS	2	Intensität
A0602	Unknown 0602	4	Intensität
A0604	Unknown 0604	4	Intensität
A0612	N-Acetyl-aspartic acid TMS2	1	Intensität
A0613	Xylose MEOX-TMS4 derivative2	1	Intensität
A0618	C5 sugar	3	Intensität
A0621	2-Hydroxy-adipic acid TMS3	2	Intensität
A0624	Unknown 0624	4	Intensität
A0629	Unknown 0629 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0630	Similar to levo-glucosan TMS3	3	Intensität
A0631	Unknown 0631	4	Intensität
A0633	Unknown 0633 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0636	Unknown 0636	4	Intensität
A0637	Ribose MEOX-TMS4 or similar	1	Intensität
A0641	putatively N-Methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid TMS	3	Intensität
A0644	Unknown 0644 (indole-like)	3	Intensität
A0654	Suberic acid TMS2	1	Intensität
A0656	Levo-glucosan TMS3	1	Intensität
A0657	Hydroxy-indol TMS2 isomer	3	Intensität
A0659	Unknown C5 sugar alcohol TMS5	3	Intensität
A0661	Unknown 0661	4	Intensität
A0662	Isocitric acid lactone TMS2 or similar (trace analyte)	2	Intensität
A0663	C5 sugar-like	3	Intensität
A0666	Xylitol TMS + Arabitol TMS5	1	Intensität
A0668	Unknown 0668	4	Intensität
A0672	Unknown 0672	4	Intensität

A0676	Fucose + Rhamnose MEOX-TMS4	1	Intensität
A0677	3-Hydroxy-phenyl-propionic acid TMS2	1	Intensität
A0678	Quinolinic acid TMS2	1	Intensität
A0680	Unknown 0680	4	Intensität
A0681	Unknown 0681	4	Intensität
A0684	Unknown 0684	4	Intensität
A0686	Similar to ribono-lactone TMS3	3	Intensität
A0691	Unknown 0691 (sugar-like)	3	Intensität
A0704	Unknown 0704	4	Intensität
A0710	cis-Aconitic acid TMS3	1	Intensität
A0727	Unknown 0727	4	Intensität
A0733	Fucitol TMS5 or similar	2	Intensität
A0734	Unknown 0734 (sugar acid)	3	Intensität
A0736	Similar to glycerol-1-phosphate TMS4	3	Intensität
A0737	Unknown 0737	4	Intensität
A0738	4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl-acetic acid (homo-	1	Intensität
A0745	Similar to Deoxyribo-hexonic acid TMS3	3	Intensität
A0749	4-Hydroxy-mandelic acid TMS3	1	Intensität
A0754	Unknown 0754	4	Intensität
A0760	Unknown 0760	4	Intensität
A0763	Unknown 0763 (sugar and sugar-like)	3	Intensität
A0764	Unknown 0764	4	Intensität
A0776	Azelaic acid TMS2	1	Intensität
A0792	Unknown 0792 (sugar and sugar-like)	3	Intensität
A0793	3,4-Dihydroxy-benzoic acid TMS3	1	Intensität
A0796	Unknown 0796 (sugar and sugar-like)	3	Intensität
A0798	Citric acid TMS4	1	Intensität
A0802	3,4-Dihydroxy-phenyl-acetic acid TMS3	1	Intensität
A0805	Isocitric acid TMS4	1	Intensität
A0806	Unknown 0806 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0807	para-Amino-benzoic acid TMS2	1	Intensität
A0812	Hippuric acid TMS	1	Intensität
A0815	Unknown 0815 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0816	Similar to vanillyl-mandelic acid TMS3	3	Intensität
A0822	Unknown 0822	4	Intensität
A0823	Dehydro-ascorbic acid derivative1	2	Intensität
A0828	Unknown 0828 (organic acid)	3	Intensität
A0831	Lysine TMS3	1	Intensität
A0836	1,5-Anhydro-D-sorbitol TMS4	1	Intensität
A0837	Unknown 0837	4	Intensität
A0838	3-(3-Hydroxy-phenyl)-3-hydroxy-propionic acid TMS3	2	Intensität
A0859	Dehydro-ascorbic acid derivative2	2	Intensität
A0863	Similar to Deoxy-hexonic acid TMS3	3	Intensität
A0864	Unknown 0864 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0867	delta-Glucono-lactone TMS4	1	Intensität
A0869	Similar to 2-O-Methyl-ascorbic acid TMS3	3	Intensität
A0871	Vanillyl-mandelic acid TMS3	1	Intensität
A0873	Unknown 0873 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0875	Tyrosine TMS2	1	Intensität
A0876	Glucose MEOX-TMS5 derivative1	1	Intensität
A0877	Unknown 0877 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0879	Ethyl gluco-pyranoside TMS4	2	Intensität
A0880	Dihydro-ferulic acid TMS2	1	Intensität
A0883	Inositol TMS6 isomer	3	Intensität
A0885	Unknown 0885 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0886	gamma-Glucono-lactone TMS4	1	Intensität
A0887	4-Hydroxy-phenyl-lactic acid TMS3	1	Intensität
A0888	Unknown 0888	4	Intensität
A0889	Unknown 0889 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0893	Tyramine TMS3	1	Intensität
A0902	4-Hydroxy-phenyl-pyruvic acid MEOX-TMS2 (trace	1	Intensität
A0909	Unknown 0909 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0921	Mannitol TMS6 + Sobitol TMS6	1	Intensität
A0924	4-Pyridoxic acid TMS3 (trace analyte)	2	Intensität
A0926	Dehydro-ascorbic acid derivative4	2	Intensität
A0928	Glucuronic acid MEOX-TMS5 derivative1	1	Intensität
A0929	Glucuronic acid MEOX-TMS5 derivative2	1	Intensität
A0930	Unknown 0930 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0931	Dihydro-caffeic acid TMS3	1	Intensität
A0936	Galactitol TMS6 or isomer	1	Intensität
A0938	Unknown 0938 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A0939	Ascorbic acid TMS4	2	Intensität
A0941	Dehydro-ascorbic acid derivative6	2	Intensität
A0943	Unknown 0943 (sugar acid)	3	Intensität
A0945	3-Indole-acetic acid TMS2	1	Intensität
A0950	Unknown 0950	4	Intensität
A0954	Unknown 0954	4	Intensität
A0958	Similar to gluconic acid TMS6	3	Intensität
A0959	Unknown 0959 (sugar acid)	3	Intensität
A0961	Unknown 0961	4	Intensität
A0962	Unknown 0962	4	Intensität
A0975	para-Acetamino-benzoic acid TMS	1	Intensität
A0978	Unknown 0978	4	Intensität

A0980	Panθο-thenic acid TMS3	1	Intensität
A0981	3-Hydroxy-3-(4'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl) propionic	2	Intensität
A0986	Similar to gluconic acid TMS6	2	Intensität
A0987	Unknown 0987	4	Intensität
A0997	Glucaric acid TMS6	1	Intensität
A1003	Similar to gluconic acid TMS6	3	Intensität
A1014	Unknown 1014 (sugar or sugar-like)	4	Intensität
A1021	scyllo-Inositol TMS6	1	Intensität
A1024	Unknown 1024 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1041	Unknown 1041 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1047	Dopamine TMS4	1	Intensität
A1051	N-Acetyl-glucos-amine or N-Acetyl-mannos-amine	2	Intensität
A1055	Dihydroxy-indole TMS3 isomer	3	Intensität
A1063	myo-Inositol TMS6	1	Intensität
A1067	Ferulic acid TMS2 (trace analyte)	1	Intensität
A1076	Uric acid TMS4	1	Intensität
A1081	Uric acid TMS3	1	Intensität
A1082	Unknown 1082 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1105	3-Hydroxy-hippuric acid TMS2 or isomer	2	Intensität
A1112	Unknown 1112	4	Intensität
A1131	Unknown 1131 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1132	Unknown 1132	4	Intensität
A1134	5-Hydroxy-3-indole-acetic acid TMS3	1	Intensität
A1142	4-Hydroxy-hippuric acid TMS2 or isomer	2	Intensität
A1163	Glyceril-glycoside TMS2 isomer	2	Intensität
A1179	Unknown 1179 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1180	Glyceril-glycoside TMS2 isomer	2	Intensität
A1182	Unknown 1182 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1183	Unknown 1183 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1188	Unknown 1188 (glycoside)	3	Intensität
A1189	p-Tolyl-glucuronide TMS4 or similar	2	Intensität
A1192	Unknown 1192 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1197	Unknown 1197	4	Intensität
A1210	Unknown 1210 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1213	Unknown 1213 (glycoside)	3	Intensität
A1217	Unknown 1217 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1226	Unknown 1226 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1228	Sucrose TMS8	1	Intensität
A1231	Unknown 1231 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
A1235	Lactose MEOX-TMS8	1	Intensität
A1249	Unknown 1249 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
GC-MS (Zucker)			
L-Serine	L-Serine	1	Intensität
L-Threonine	L-Threonine	1	Intensität
Threitol	Threitol	1	Intensität
meso-Erythritol	meso-Erythritol	1	Intensität
Erythronic_acid	Erythronic acid	1	Intensität
Threonic_acid	Threonic acid	1	Intensität
L-Cysteine	L-Cysteine	1	Intensität
Creatinine	Creatinine	1	Intensität
Tartaric_acid	Tartaric acid	1	Intensität
L-Phenylalanine	L-Phenyl-alanine	1	Intensität
Xylose_Ism1	Xylose Isomer1	1	Intensität
Xylose_Ism2	Xylose Isomer2	1	Intensität
Sugar_acid_U01	Sugar acid U01	3	Intensität
D-Arabinose	D-Arabinose	1	Intensität
D-Ribose	D-Ribose	1	Intensität
Polyol_U02	Polyol U02	3	Intensität
Unknown_U03	Unknown U03	4	Intensität
Xylitol	Xylitol	1	Intensität
Levoglucofan	Levo-glucofan	1	Intensität
D-Arabitol	D-Arabitol	1	Intensität
D-Ribitol	D-Ribitol	1	Intensität
L-Fucose_Ism1	L-Fucose Isomer1	1	Intensität
L-Fucose_Ism2	L-Fucose Isomer2	1	Intensität
Unknown_U05	Unknown U05	4	Intensität
Sugar_acid_U06	Sugar acid U06	3	Intensität
Xylofic_acid	Xylofic acid	1	Intensität
Ribonic_acid	Ribonic acid	1	Intensität
6-Deoxy-D-Glucitol	6-Deoxy-D-Glucitol	2	Intensität
Sugar_acid_U09	Sugar acid U09	3	Intensität
Arabonic_acid	Arabonic acid	1	Intensität
D-Fucitol	D-Fucitol	1	Intensität
Unknown_U12	Unknown U12	4	Intensität
Isocitric_acid	Isocitric acid	1	Intensität
Hippuric_acid	Hippuric acid	1	Intensität
Psicose_Ism1	Psicose Isomer1	1	Intensität
Quinic_acid	Quinic acid	1	Intensität
Psicose_Ism2	Psicose Isomer2	1	Intensität
D-Fructose_Ism1	D-Fructose Isomer1	1	Intensität
D-Allose	D-Allose	1	Intensität
D-Fructose_Ism2	D-Fructose Isomer2	1	Intensität
D-Galactose_Ism1	D-Galactose Isomer1	1	Intensität
D-Glucose_Ism2	D-Glucose Isomer2	1	Intensität

D-Mannose	D-Mannose	1	Intensität
D-Galactose_Ism2	D-Galactose Isomer2	1	Intensität
D-Glucose_Ism2	D-Glucose Isomer2	1	Intensität
L-Lysine	L-Lysine	1	Intensität
D-Mannitol	D-Mannitol	1	Intensität
Glucuronic_acid_Ism1	Glucuronic acid Isomer1	1	Intensität
D-Sorbitol	D-Sorbitol	1	Intensität
L-Tyrosine	L-Tyrosine	1	Intensität
D-Galactitol	D-Galactitol	1	Intensität
Glucuronic_acid_Ism2	Glucuronic acid Isomer2	1	Intensität
chiro-Inositol	chiro-Inositol	1	Intensität
Mannonic_acid	Mannonic acid	1	Intensität
Ethyl-beta-glucuronid	Ethyl-beta-glucuronid	1	Intensität
Galactonic_acid	Galactonic acid	1	Intensität
Gluconic_acid	Gluconic acid	1	Intensität
scyllo-Inositol	scyllo-Inositol	1	Intensität
myo-Inositol	myo-Inositol	1	Intensität
Mannoheptulose	Manno-heptulose	1	Intensität
Monosaccharide_U21	Mono-saccharide U21	3	Intensität
Sedoheptulose_Ism1	Sedo-heptulose Isomer1	1	Intensität
Sedoheptulose_Ism2	Sedo-heptulose Isomer2	1	Intensität
Unknown_U24	Unknown U24	4	Intensität
Unknown_U25	Unknown U25	4	Intensität
Disaccharide_U26	Disaccharide U26	3	Intensität
D-Sucrose	D-Sucrose	1	Intensität
Lactose_Ism1	Lactose Isomer1	1	Intensität
Lactose_Ism2	Lactose Isomer2	1	Intensität
Disaccharide_U6	Disaccharide U6	3	Intensität
Disaccharide_U7	Disaccharide U7	3	Intensität
Klinische Chemie	KL_U_CAUR	1	mmol/l
	KL_U_CLUR	1	mmol/l
	KL_U_KAUR	1	mmol/l
	KL_U_NAUR	1	mmol/l
	KL_U_PHUR	1	mmol/l
	U_N2	1	mg/100g
	Krea_24hU	1	mg/dl

## Anhang 12: Liste aller 442 identifizierten und quantifizierten Metabolite aus dem Plasma

Messplattform	Variablenabkürzung	Variablenname	Identifikationslevel	Einheit	
LC-MS (Amine)	Carnitin_LCMS	Carnitine	1	µmol/L	
	Betain_LCMS	Betaine	1	µmol/L	
	Cholin_LCMS	Choline	1	µmol/L	
	DMG_LCMS	Dimethyl-glycine	1	µmol/L	
	Sarcosin_LCMS	Sarcosine	1	µmol/L	
LC-MS (Biocrates)	TMAO_LCMS	Trimethyl-amine-N-oxide	1	µmol/L	
	C0	Carnitine	1	µmol/L	
	C18.1	Octadecenoyl-carnitine	2	µmol/L	
	C2	Acetyl-carnitine	1	µmol/L	
	Ala	Alanine	1	µmol/L	
	Arg	Arginine	1	µmol/L	
	Asn	Asparagine	1	µmol/L	
	Asp	Aspartic acid	1	µmol/L	
	Gln	Glutamine	1	µmol/L	
	His	Histidine	1	µmol/L	
	Ile	Isoleucine	1	µmol/L	
	Leu	Leucine	1	µmol/L	
	Lys	Lysine	1	µmol/L	
	Met	Methionine	1	µmol/L	
	Orn	Ornithine	1	µmol/L	
	Phe	Phenyl-alanine	1	µmol/L	
	Pro	Proline	1	µmol/L	
	Ser	Serine	1	µmol/L	
	Thr	Threonine	1	µmol/L	
	Trp	Tryptophan	1	µmol/L	
	Tyr	Tyrosine	1	µmol/L	
	Val	Valine	1	µmol/L	
		Creatinine	Creatinine	1	µmol/L
		Kynurenine	Kynurenine	1	µmol/L
		Sarcosine	Sarcosine	1	µmol/L
		Serotonine	Serotonine	1	µmol/L
		lysoPC.a.C16.0	Lyso-phosphatidyl-choline C16:0	2	µmol/L
		lysoPC.a.C16.1	Lyso-phosphatidyl-choline C16:1	2	µmol/L
		lysoPC.a.C17.0	Lyso-phosphatidyl-choline C17:0	2	µmol/L
		lysoPC.a.C18.0	Lyso-phosphatidyl-choline C18:0	2	µmol/L
		lysoPC.a.C18.1	Lyso-phosphatidyl-choline C18:1	2	µmol/L
		lysoPC.a.C18.2	Lyso-phosphatidyl-choline C18:2	2	µmol/L
		lysoPC.a.C20.3	Lyso-phosphatidyl-choline C20:3	2	µmol/L
		lysoPC.a.C20.4	Lyso-phosphatidyl-choline C20:4	2	µmol/L
		lysoPC.a.C24.0	Lyso-phosphatidyl-choline C24:0	2	µmol/L
		lysoPC.a.C26.0	Lyso-phosphatidyl-choline C26:0	2	µmol/L
		lysoPC.a.C26.1	Lyso-phosphatidyl-choline C26:1	2	µmol/L
		lysoPC.a.C28.1	Lyso-phosphatidyl-choline C28:1	2	µmol/L
		PC.aa.C30.0	Diacyl-phosphatidyl-choline C30:0	2	µmol/L
		PC.aa.C32.0	Diacyl-phosphatidyl-choline C32:0	2	µmol/L
		PC.aa.C32.1	Diacyl-phosphatidyl-choline C32:1	2	µmol/L
		PC.aa.C32.2	Diacyl-phosphatidyl-choline C32:2	2	µmol/L
		PC.aa.C32.3	Diacyl-phosphatidyl-choline C32:3	2	µmol/L
		PC.aa.C34.1	Diacyl-phosphatidyl-choline C34:1	2	µmol/L
	PC.aa.C34.2	Diacyl-phosphatidyl-choline C34:2	2	µmol/L	
	PC.aa.C34.3	Diacyl-phosphatidyl-choline C34:3	2	µmol/L	
	PC.aa.C34.4	Diacyl-phosphatidyl-choline C34:4	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.0	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:0	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.1	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:1	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.2	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:2	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.3	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:3	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.4	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:4	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.5	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:5	2	µmol/L	
	PC.aa.C36.6	Diacyl-phosphatidyl-choline C36:6	2	µmol/L	
	PC.aa.C38.0	Diacyl-phosphatidyl-choline C38:0	2	µmol/L	
	PC.aa.C38.3	Diacyl-phosphatidyl-choline C38:3	2	µmol/L	
	PC.aa.C38.4	Diacyl-phosphatidyl-choline C38:4	2	µmol/L	
	PC.aa.C38.5	Diacyl-phosphatidyl-choline C38:5	2	µmol/L	
	PC.aa.C38.6	Diacyl-phosphatidyl-choline C38:6	2	µmol/L	
	PC.aa.C40.2	Diacyl-phosphatidyl-choline C40:2	2	µmol/L	
	PC.aa.C40.3	Diacyl-phosphatidyl-choline C40:3	2	µmol/L	
	PC.aa.C40.4	Diacyl-phosphatidyl-choline C40:4	2	µmol/L	
	PC.aa.C40.5	Diacyl-phosphatidyl-choline C40:5	2	µmol/L	
	PC.aa.C40.6	Diacyl-phosphatidyl-choline C40:6	2	µmol/L	
	PC.aa.C42.0	Diacyl-phosphatidyl-choline C42:0	2	µmol/L	
	PC.aa.C42.1	Diacyl-phosphatidyl-choline C42:1	2	µmol/L	
	PC.aa.C42.2	Diacyl-phosphatidyl-choline C42:2	2	µmol/L	
	PC.aa.C42.4	Diacyl-phosphatidyl-choline C42:4	2	µmol/L	
	PC.aa.C42.5	Diacyl-phosphatidyl-choline C42:5	2	µmol/L	
	PC.ae.C30.0	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C30:0	2	µmol/L	
	PC.ae.C32.1	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C32:1	2	µmol/L	
	PC.ae.C32.2	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C32:2	2	µmol/L	
	PC.ae.C34.0	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C34:0	2	µmol/L	

	PC.ae.C34.1	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C34:1	2	µmol/L
	PC.ae.C34.2	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C34:2	2	µmol/L
	PC.ae.C34.3	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C34:3	2	µmol/L
	PC.ae.C36.0	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C36:0	2	µmol/L
	PC.ae.C36.1	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C36:1	2	µmol/L
	PC.ae.C36.2	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C36:2	2	µmol/L
	PC.ae.C36.3	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C36:3	2	µmol/L
	PC.ae.C36.4	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C36:4	2	µmol/L
	PC.ae.C36.5	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C36:5	2	µmol/L
	PC.ae.C38.0	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C38:0	2	µmol/L
	PC.ae.C38.2	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C38:2	2	µmol/L
	PC.ae.C38.3	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C38:3	2	µmol/L
	PC.ae.C38.4	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C38:4	2	µmol/L
	PC.ae.C38.5	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C38:5	2	µmol/L
	PC.ae.C38.6	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C38:6	2	µmol/L
	PC.ae.C40.1	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C40:1	2	µmol/L
	PC.ae.C40.2	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C40:2	2	µmol/L
	PC.ae.C40.3	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C40:3	2	µmol/L
	PC.ae.C40.4	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C40:4	2	µmol/L
	PC.ae.C40.5	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C40:5	2	µmol/L
	PC.ae.C40.6	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C40:6	2	µmol/L
	PC.ae.C42.1	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C42:1	2	µmol/L
	PC.ae.C42.2	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C42:2	2	µmol/L
	PC.ae.C42.3	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C42:3	2	µmol/L
	PC.ae.C42.4	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C42:4	2	µmol/L
	PC.ae.C42.5	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C42:5	2	µmol/L
	PC.ae.C44.3	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C44:3	2	µmol/L
	PC.ae.C44.4	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C44:4	2	µmol/L
	PC.ae.C44.5	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C44:5	2	µmol/L
	PC.ae.C44.6	Acyl-alkyl-phosphatidyl-choline C44:6	2	µmol/L
	SM..OH..C14.1	Hydroxy-sphingomyelin C14:1	2	µmol/L
	SM..OH..C16.1	Hydroxy-sphingomyelin C16:1	2	µmol/L
	SM..OH..C22.1	Hydroxy-sphingomyelin C22:1	2	µmol/L
	SM..OH..C22.2	Hydroxy-sphingomyelin C22:2	2	µmol/L
	SM..OH..C24.1	Hydroxy-sphingomyelin C24:1	2	µmol/L
	SM.C16.0	Sphingo-myelin C16:0	2	µmol/L
	SM.C16.1	Sphingo-myelin C16:1	2	µmol/L
	SM.C18.0	Sphingo-myelin C18:0	2	µmol/L
	SM.C18.1	Sphingo-myelin C18:1	2	µmol/L
	SM.C24.0	Sphingo-myelin C24:0	2	µmol/L
	SM.C24.1	Sphingo-myelin C24:1	2	µmol/L
	SM.C26.0	Sphingo-myelin C26:0	2	µmol/L
	SM.C26.1	Sphingo-myelin C26:1	2	µmol/L
	H1	Hexose	3	µmol/L
GCxGC-MS	a0008	Unknown 0008 (trace analyte)	4	Intensität
	a0018	2-Hydroxy-pyridine TMS	2	Intensität
	a0027	Lactic acid TMS2	1	Intensität
	a0030	Unknown 0030	4	Intensität
	a0033	Glycolic acid TMS2	1	Intensität
	a0040	Unknown 0040	4	Intensität
	a0043	Alanine TMS2	1	Intensität
	a0049	Unknown 0049	4	Intensität
	a0055	alpha-Hydroxy-butyric acid TMS2	1	Intensität
	a0057	Unknown 0057	4	Intensität
	a0058	Oxalic acid TMS2	1	Intensität
	a0062	Unknown 0062	4	Intensität
	a0070	Unknown 0070	4	Intensität
	a0075	Unknown 0075	4	Intensität
	a0076	Unknown 0076	4	Intensität
	a0085	Unknown 0085	4	Intensität
	a0088	2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid TMS2	1	Intensität
	a0092	Similar to 2-aminoiso-butyric acid TMS	1	Intensität
	a0095	Unknown 0095	4	Intensität
	a0116	Unknown 0116	4	Intensität
	a0128	3-Hydroxy-3-methyl-butyric acid TMS2	1	Intensität
	a0129	2-Keto-4-methyl-valeric acid MEOX-TMS	1	Intensität
	a0130	Valine TMS2	1	Intensität
	a0135	Unknown 0135 (trace analyte)	4	Intensität
	a0142	Similar to ethanol-amine TMS3	3	Intensität
	a0148	Unknown 0148	4	Intensität
	a0164	Unknown 0164	4	Intensität
	a0168	Serine TMS2	1	Intensität
	a0175	Ethanol-amine TMS3	1	Intensität
	a0182	Leucine TMS2	1	Intensität
	a0186	Unknown 0186	4	Intensität
	a0199	Unknown 0199	4	Intensität
	a0200	Isoleucine TMS2	1	Intensität
	a0202	Proline TMS2	1	Intensität
	a0210	Glycine TMS3	1	Intensität
	a0215	Succinic acid TMS2	1	Intensität
	a0223	Porphine derivative1	2	Intensität
	a0225	Glyceric acid TMS3	1	Intensität
	a0237	Fumaric acid TMS2	1	Intensität

a0242	Nonanoic acid TMS + Pipecolic acid TMS2	1	Intensität
a0243	Serine TMS3	1	Intensität
a0251	Similar to N-Formyl-glycine TMS2	3	Intensität
a0259	Threonine TMS3	1	Intensität
a0267	Unknown 0267	4	Intensität
a0269	Unknown 0269	4	Intensität
a0284	S-Methyl-cysteine TMS2	1	Intensität
a0302	Unknown 0302	4	Intensität
a0308	Decanoic acid TMS	2	Intensität
a0324	Imino-diacetic acid derivative1	2	Intensität
a0326	Unknown 0326	4	Intensität
a0332	Unknown 0332	4	Intensität
a0335	Malic acid TMS3	1	Intensität
a0347	Threitol TMS4 + meso-Erythritol TMS4	1	Intensität
a0354	Methionine TMS2	1	Intensität
a0355	5-Oxo-proline TMS2	1	Intensität
a0360	Aspartic acid TMS3	1	Intensität
a0361	trans-4-Hydroxy-proline TMS3	1	Intensität
a0367	Imino-diacetic acid derivative2	2	Intensität
a0368	Unknown 0368 (trace analyte)	4	Intensität
a0369	Glutamic acid derivative1	2	Intensität
a0373	probably Erythronic acid TMS4	2	Intensität
a0378	Cysteine TMS3 (trace analyte)	1	Intensität
a0379	Similar to N-Acetyl-serine TMS2	2	Intensität
a0388	Threonic acid TMS4	1	Intensität
a0400	Unknown 0400 (trace analyte)	4	Intensität
a0403	Unknown 0403 (trace analyte)	4	Intensität
a0431	Phenyl-alanine TMS2	1	Intensität
a0437	Unknown 0437	4	Intensität
a0441	Unknown 0441	4	Intensität
a0454	Dodecanoic acid TMS	2	Intensität
a0465	Unknown 0465	4	Intensität
a0466	Asparagine TMS3	1	Intensität
a0467	Unknown 0467	4	Intensität
a0477	Unknown 0477	4	Intensität
a0484	Unknown 0484	4	Intensität
a0485	Unknown 0485	4	Intensität
a0494	Xylitol TMS5	1	Intensität
a0508	Unknown 0508	4	Intensität
a0509	Arabitol TMS5	1	Intensität
a0518	Similar to alloxanic acid TMS4	3	Intensität
a0520	Unknown 0520	4	Intensität
a0532	Unknown 0532 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0539	Glycerol-1-phosphate TMS4 or isomer	2	Intensität
a0547	Unknown 0547	4	Intensität
a0548	Gutamine TMS3	1	Intensität
a0552	O-Phosphoryl-ethanol-amine TMS4	1	Intensität
a0566	Unknown 0566 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0576	Ornithine TMS4	1	Intensität
a0579	Citric acid TMS4	1	Intensität
a0583	Citrulline TMS4 (trace analyte)	1	Intensität
a0585	Isocitric acid TMS4	1	Intensität
a0591	Hippuric acid TMS	1	Intensität
a0602	1,5-Anhydro-D-sorbitol TMS4	1	Intensität
a0634	Tyrosine TMS2	1	Intensität
a0645	Similar to delta-glucono-lactone TMS4	3	Intensität
a0649	Unknown 0649	4	Intensität
a0654	4-Hydroxy-phenyl-lactic acid TMS3	1	Intensität
a0666	Unknown 0666	4	Intensität
a0667	Unknown 0667 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0673	Lysine TMS4	1	Intensität
a0680	Unknown 0680 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0684	Unknown 0684 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0685	Tyrosine TMS3	1	Intensität
a0686	Sorbitol TMS6 and/or Mannitol TMS6	2	Intensität
a0687	Glucuronic acid MEOX-TMS5 derivative1	1	Intensität
a0699	Glucuronic acid MEOX-TMS5 derivative2	1	Intensität
a0701	3-Indole-acetic acid TMS2	1	Intensität
a0703	Unknown 0703 (sugar/ glycoside)	3	Intensität
a0711	Unknown 0711	4	Intensität
a0719	Unknown 0719 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0722	Unknown 0722 (sugar/ glycoside)	3	Intensität
a0731	Unknown 0731	4	Intensität
a0733	Unknown 0733	4	Intensität
a0747	Unknown 0747 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0756	Unknown 0756 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0783	Unknown 0783 (sugar or sugar-like)	3	Intensität
a0787	myo-Inositol	1	Intensität
a0795	Uric acid TMS4	1	Intensität
a0810	Unknown 0810 (amine) (trace analyte)	3	Intensität
a0831	Indolelactic acid TMS3 (trace analyte)	1	Intensität
a0841	Tryptophan TMS2	1	Intensität
a0842	Unknown 0842 (amine) (trace analyte)	3	Intensität



	a0847	Tryptophan TMS3	1	Intensität	
	a0851	Linoleic acid TMS	2	Intensität	
	a0852	Oleic acid TMS	2	Intensität	
	a0896	Pseudo-uridine TMS5	2	Intensität	
	a0905	Unknown 0905	4	Intensität	
	a0974	Unknown 0974 (sugar/ disaccharide)	3	Intensität	
	a0977	Maltose MEOX-TMS8 or similar	2	Intensität	
Klinische Chemie	KL_BILD	Bilirubin (direct)	1	mg/dL	
	KL_BILI	Bilirubin (total)	1	mg/dL	
	KL_S_CAS	Calcium	1	mmol/L	
	KL_S_CL	Chloride	1	mmol/L	
	KL_CHO	Total cholesterol	1	mg/dL	
	KL_S_FE	Iron	1	µg/dL	
	KL_FT3	free T3	1	pg/mL	
	KL_FT4	free T4	1	ng/dL	
	KL_SGLUC	Glucose	1	mg/dL	
	KL_S_HS	Uric acid	1	mg/dL	
	KL_S_HST	Urea	1	mg/dL	
	KL_HDLC	HDL cholesterol	1	mg/dL	
	KL_S_KS	Potassium	1	mmol/L	
	KL_S_KRES	Creatinine calculated using MDRD formula	1	mg/dL	
	KL_LDLC	LDL cholesterol	1	mg/dL	
	KL_S_NA	Sodium	1	mmol/L	
	KL_S_PO4	Phosphate	1	mmol/L	
LC-MS (Gallensäuren)	KL_TG	Triglycerides	1	mg/dL	
	CA	Cholic Acid	1	nmol/L	
	DCA	Deoxycholic Acid	1	nmol/L	
	CDCA	Cheno-deoxycholic Acid	1	nmol/L	
	UDCA	Urso-deoxycholic Acid	1	nmol/L	
	TCDCa	Taurocheno-deoxycholic Acid	1	nmol/L	
	GCA	Glycocholic Acid	1	nmol/L	
	GCDCA	Glycocheno-deoxycholic Acid	1	nmol/L	
	GUDCA	Glycourso-deoxycholic Acid	1	nmol/L	
	GDCA	Glycodeoxy-cholic Acid	1	nmol/L	
	LC-MS (Vit D)	vitd3_25oh	Vitamin D3-25OH	1	nmol/L
		NMR			
	x8.476_8.481	Formate	2	Bucket-Integral	
	x7.790_7.807	unknown 7.79	4	Bucket-Integral	
	x7.429_7.466	unknown 7.43	4	Bucket-Integral	
	x7.339_7.364	unknown 7.34	4	Bucket-Integral	
	x7.199_7.228	Tyrosine 1	2	Bucket-Integral	
	x7.072_7.085	unknown 7.07	4	Bucket-Integral	
	x6.903_6.934	Tyrosine 2	2	Bucket-Integral	
	x5.247_5.265	Glucose 1	2	Bucket-Integral	
	x5.266_5.394	unknown 5.27	4	Bucket-Integral	
	x5.184_5.246	unknown 5.18	4	Bucket-Integral	
	x4.262_4.291	unknown 4.26	4	Bucket-Integral	
	x4.253_4.263	unknown 4.25	4	Bucket-Integral	
	x4.159_4.170	unknown 4.16	4	Bucket-Integral	
	x4.144_4.151	unknown 4.14	4	Bucket-Integral	
	x4.118_4.144	Lactate	2	Bucket-Integral	
	x4.110_4.118	unknown 4.11	4	Bucket-Integral	
	x4.075_4.110	unknown 4.08	4	Bucket-Integral	
	x4.068_4.076	Creatinine 1	2	Bucket-Integral	
	x4.020_4.042	unknown 4.02	4	Bucket-Integral	
	x4.011_4.020	unknown 4.01	4	Bucket-Integral	
	x3.999_4.012	unknown 4.00	4	Bucket-Integral	
	x3.992_4.000	unknown 3.99	4	Bucket-Integral	
	x3.985_3.992	unknown 3.985	4	Bucket-Integral	
	x3.981_3.985	unknown 3.98	4	Bucket-Integral	
	x3.976_3.981	unknown 3.97	4	Bucket-Integral	
	x3.966_3.971	unknown 3.96	4	Bucket-Integral	
	x3.956_3.962	unknown 3.95	4	Bucket-Integral	
	x3.945_3.950	unknown 3.94	4	Bucket-Integral	
	x3.924_3.940	Glucose 2	2	Bucket-Integral	
	x3.901_3.924	Glucose 3	2	Bucket-Integral	
	x3.883_3.902	unknown 3.88	4	Bucket-Integral	
	x3.871_3.884	Glucose 4	2	Bucket-Integral	
	x3.831_3.872	Glucose 5	2	Bucket-Integral	
	x3.808_3.832	unknown 3.81	4	Bucket-Integral	
	x3.797_3.808	Glucose 6	2	Bucket-Integral	
	x3.788_3.798	Glucose 7	2	Bucket-Integral	
	x3.776_3.788	unknown 3.78	4	Bucket-Integral	
	x3.768_3.776	unknown 3.77	4	Bucket-Integral	
	x3.760_3.768	Glucose 8	2	Bucket-Integral	
	x3.750_3.760	Glucose 9	2	Bucket-Integral	
	x3.729_3.751	Glucose 10	2	Bucket-Integral	
	x3.721_3.729	Glucose 11	2	Bucket-Integral	
	x3.669_3.694	unknown 3.67	4	Bucket-Integral	
	x3.659_3.670	unknown 3.66	4	Bucket-Integral	
	x3.597_3.608	unknown 3.60	4	Bucket-Integral	
	x3.587_3.598	unknown 3.59	4	Bucket-Integral	
	x3.576_3.588	Glycine (mainly)	3	Bucket-Integral	
	x3.543_3.577	Glucose 12	2	Bucket-Integral	

x3.525_3.535	Glucose 13	2	Bucket-Integral
x3.507_3.523	Glucose 14	2	Bucket-Integral
x3.466_3.507	Glucose 15	2	Bucket-Integral
x3.450_3.458	Glucose 16	2	Bucket-Integral
x3.441_3.451	Glucose 17	2	Bucket-Integral
x3.433_3.442	Glucose 18	2	Bucket-Integral
x3.424_3.434	Glucose 19	2	Bucket-Integral
x3.405_3.425	Glucose 20	2	Bucket-Integral
x3.385_3.406	unknown 3.39	4	Bucket-Integral
x3.378_3.386	unknown 3.38	4	Bucket-Integral
x3.354_3.379	unknown 3.35	4	Bucket-Integral
x3.333_3.355	unknown 3.33	4	Bucket-Integral
x3.310_3.319	unknown 3.31	4	Bucket-Integral
x3.292_3.300	unknown 3.29	4	Bucket-Integral
x3.276_3.293	Glucose 21	2	Bucket-Integral
x3.264_3.276	Glucose 22	2	Bucket-Integral
x3.076_3.082	unknown 3.08	4	Bucket-Integral
x3.061_3.070	Creatinine 2	2	Bucket-Integral
x3.048_3.056	unknown 3.05	4	Bucket-Integral
x3.035_3.042	unknown 3.04	4	Bucket-Integral
x3.012_3.025	unknown 3.01	4	Bucket-Integral
x2.949_2.955	unknown 2.95	4	Bucket-Integral
x2.940_2.949	unknown 2.94	4	Bucket-Integral
x2.918_2.938	unknown 2.92	4	Bucket-Integral
x2.883_2.890	unknown 2.88	4	Bucket-Integral
x2.869_2.878	unknown 2.87	4	Bucket-Integral
x2.748_2.786	unknown 2.75	4	Bucket-Integral
x2.741_2.749	unknown 2.74	4	Bucket-Integral
x2.687_2.693	Citrate 1	2	Bucket-Integral
x2.659_2.670	Citrate 2	2	Bucket-Integral
x2.544_2.553	Citrate 3	2	Bucket-Integral
x2.497_2.544	unknown 2.50	4	Bucket-Integral
x2.488_2.497	Glutamine 1 (mainly)	3	Bucket-Integral
x2.475_2.488	Glutamine 2	2	Bucket-Integral
x2.462_2.476	Glutamine 3 (mainly)	3	Bucket-Integral
x2.451_2.463	Glutamine 4 (mainly)	3	Bucket-Integral
x2.441_2.451	Glutamine 5 (mainly)	3	Bucket-Integral
x2.429_2.435	unknown 2.43	4	Bucket-Integral
x2.420_2.429	unknown 2.42	4	Bucket-Integral
x2.389_2.396	unknown 2.39	4	Bucket-Integral
x2.370_2.382	unknown 2.37	4	Bucket-Integral
x2.357_2.369	Glutamate (mainly)	3	Bucket-Integral
x2.331_2.341	unknown 2.33	4	Bucket-Integral
x2.296_2.307	unknown 2.30	4	Bucket-Integral
x2.289_2.296	unknown 2.29	4	Bucket-Integral
x2.279_2.289	unknown 2.28	4	Bucket-Integral
x2.247_2.250	unknown 2.25	4	Bucket-Integral
x2.179_2.190	unknown 2.18	4	Bucket-Integral
x2.171_2.180	unknown 2.17	4	Bucket-Integral
x2.155_2.165	unknown 2.16	4	Bucket-Integral
x2.142_2.155	unknown 2.14	4	Bucket-Integral
x2.134_2.142	unknown 2.13	4	Bucket-Integral
x2.119_2.131	unknown 2.12	4	Bucket-Integral
x2.090_2.119	unknown 2.09	4	Bucket-Integral
x2.047_2.083	unknown 2.05	4	Bucket-Integral
x1.970_2.048	unknown 1.97	4	Bucket-Integral
x1.934_1.940	unknown 1.93	4	Bucket-Integral
x1.921_1.928	unknown 1.92	4	Bucket-Integral
x1.910_1.922	unknown 1.91	4	Bucket-Integral
x1.766_1.773	unknown 1.77	4	Bucket-Integral
x1.739_1.766	unknown 1.74	4	Bucket-Integral
x1.722_1.740	unknown 1.72	4	Bucket-Integral
x1.707_1.722	unknown 1.71	4	Bucket-Integral
x1.552_1.640	unknown 1.55	4	Bucket-Integral
x1.485_1.513	Alanine	2	Bucket-Integral
x1.433_1.445	unknown 1.43	4	Bucket-Integral
x1.410_1.434	unknown 1.41	4	Bucket-Integral
x1.337_1.358	unknown 1.34	4	Bucket-Integral
x1.270_1.311	unknown 1.27	4	Bucket-Integral
x1.265_1.270	unknown 1.26	4	Bucket-Integral
x1.226_1.266	unknown 1.23	4	Bucket-Integral
x1.211_1.226	unknown 1.21	4	Bucket-Integral
x1.201_1.205	unknown 1.20	4	Bucket-Integral
x1.188_1.193	unknown 1.19	4	Bucket-Integral
x1.167_1.171	unknown 1.17	4	Bucket-Integral
x1.156_1.160	unknown 1.16	4	Bucket-Integral
x1.131_1.149	unknown 1.13	4	Bucket-Integral
x1.094_1.101	unknown 1.09	4	Bucket-Integral
x1.082_1.089	unknown 1.08	4	Bucket-Integral
x1.048_1.072	Valine 1	2	Bucket-Integral
x1.020_1.038	Isoleucine	2	Bucket-Integral
x1.002_1.020	Valine 2	2	Bucket-Integral
x0.986_0.997	unknown 0.99	4	Bucket-Integral

GC-MS (Fettsäuren)	x0.975_0.986	Leucine 1	2	Bucket-Integral
	x0.963_0.975	Leucine 2	2	Bucket-Integral
	x0.949_0.964	unknown 0.95	4	Bucket-Integral
	x0.937_0.950	unknown 0.94	4	Bucket-Integral
	x0.929_0.938	unknown 0.93	4	Bucket-Integral
	x0.879_0.929	unknown 0.88	4	Bucket-Integral
	x0.812_0.880	unknown 0.81	4	Bucket-Integral
	C14.0	myristic acid	1	mg/L
	C14.1	myristoleic acid	1	mg/L
	C15.0	penta-decylic acid	1	mg/L
	C16.0	palmitic acid	1	mg/L
	C16.1.9cis	palmitoleic acid	1	mg/L
	C17.0.anteiso	branched chain fatty acid	1	mg/L
	C17.0	margaric acid	1	mg/L
	C18.0	stearic acid	1	mg/L
	C18.1.11.trans	vaccenic acid	1	mg/L
	C18.1.9.cis	oleic acid	1	mg/L
	C18.1.11.cis	cis-vaccenic acid	1	mg/L
	C18.2.9.12.cis	linoleic acid	1	mg/L
	C18.3.6.9.12.cis	γ-linolenic acid	1	mg/L
	C20.0	arachidic acid	1	mg/L
	C18.3.9.12.15.cis	linolenic acid	1	mg/L
	C20.2.11.14.cis	eicosadienoic acid	1	mg/L
	C20.3.8.11.14.cis	dihomo-γ-linolenic acid	1	mg/L
	C22.0	behenic acid	1	mg/L
	C20.4.5.8.11.14.cis	arachidonic acid	1	mg/L
	C20.5.5.8.11.14.17.cis	eicosapentaenoic acid	1	mg/L
	C24.0	lignoceric acid	1	mg/L
	C22.4.7.10.13.16.cis	docosatetraenoic acid	1	mg/L
	C22.5.7.10.13.16.19.cis	docosapentaenoic acid	1	mg/L
	C22.6.4.7.10.13.16.19.cis	docosahexaenoic acid	1	mg/L

Identifikationslevel: 1= identifizierter Metabolit; 2= möglicherweise identifizierter Metabolit; 3= tendenziell identifizierter Analyt bzw. unspezifisch; 4=unbekannter Analyt

## **Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass die Arbeit

### **Determinanten des Energieumsatzes beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Metaboloms**

von mir selbst und ohne jede unerlaubte Hilfe angefertigt wurde, dass sie noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen hat und dass sie weder ganz noch im Auszug veröffentlicht worden ist. Die Stellen der Arbeit einschließlich Tabellen, Karten, Abbildungen usw., die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall als Entlehnung kenntlich gemacht und die Herkunft nachgewiesen.

Karlsruhe, den 07.05.2018

.....  
Unterschrift