

**Assoziationsstudie zur genetischen Determiniertheit
von elementarer motorischer Schnelligkeit**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Eingereicht von:

M. Sc. Lukas Berger

Geburtsdatum / Geburtsort:

14.11.1985 / Wuppertal

angefertigt an / in:

Universität Leipzig / Medizinische und sportwissenschaftliche Fakultät

Betreuer / Ko-Betreuer:

Prof. Dr. Peter Kovacs / Prof. Dr. Maren Witt

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

21.08.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einführung.....	5
1.1 Die elementare motorische Schnelligkeit	5
1.1.1 Erscheinungsformen der elementaren motorischen Schnelligkeit	6
1.2 Physiologie von motorischer Schnelligkeit, verglichen mit Ausdauer, Kraft und Schnellkraft.....	7
1.3 Genetik der elementaren motorischen Schnelligkeit.....	9
1.4 Strategien zur Identifizierung von Genen mit sportbezogenem Phänotyp	10
1.4.1 Genomweite Studien: Kopplungsstudien	10
1.4.2 Genomweite Studien: Assoziationsstudien (GWAS)	11
1.4.3 Kandidatengen-Ansätze	12
1.5 Kandidatengene der elementaren motorischen Schnelligkeit	14
2. Aufgabenstellung.....	17
2.1 Aufbau einer DNA-Datenbank.....	17
2.2 Genotypisierung.....	17
2.3 Statistische Analysen.....	18
3. Materialien und Methoden	18
3.1 Probanden	18
3.2 Phänotypisierung: Diagnostik der elementaren motorischen Schnelligkeit	18
3.3 Blutproben	20
3.4 Genotypisierung.....	20
3.5 Statistische Auswertungen.....	25
4. Ergebnisse	25
4.1 Assoziationsanalysen des R577X Polymorphismus (rs1815739) im ACTN3-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit	25
4.2 Assoziationsanalysen des Val66Met Polymorphismus (rs6265) im BDNF-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit	27

4.3. Assoziationsanalysen des rs793834 Polymorphismus sowie des rs9460980 Polymorphismus im DCDC2-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit	29
4.4 Assoziationsanalysen des rs475827 Polymorphismus im PLP1-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit	34
4.5 Assoziationsanalysen des 287 bp Del/Ins Polymorphismus (Del/Ins) im ACE Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit	36
4.6 Assoziationsanalysen des rs10492096 Polymorphismus im VAMP-1/TAPBPL-Genlocus mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit.....	37
4.7 Assoziationsanalysen des rs1800169 Polymorphismus im CNTF-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit	38
5. Diskussion.....	38
6. Zusammenfassung der Arbeit.....	44
Literaturverzeichnis	47
Anlagen.....	59
Selbstständigkeitserklärung.....	62
Lebenslauf.....	63
Publikationen und Präsentationen	65
Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Abb	Abbildung
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ACSL	<i>long-chain-fatty-acid-CoA Ligase</i>
ACTN3	α -Actinin 3
add	additiv
APOE	<i>apolipoprotein</i>
BDNF	<i>brain derived neurotrophic factor</i>
BMI	body mass index
bp	<i>base pair</i>
C	Cytosin
CNTF	<i>ciliary neurotrophic factor</i>
CNTFR	<i>ciliary neurotrophic factor receptor</i>
D	Deletion
DCDC2	<i>double cortin domain containing</i>
Del	Deletion
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
dNTP	<i>desoxyribonucleosidtriphosphate</i>
dom	dominant
FT	<i>fast twitch</i>
G	Guanin
GWAS	genomweite Assoziationsstudie (<i>Genome wide association study</i>)
HWG	Hardy-Weinberg Äquilibrium
I	Insertion
Ins	Insertion
kb	Kilobasen (<i>kilo bases</i>)
LD	<i>linkage disequilibrium</i>
m	männlich
MAF	<i>minor allele frequency</i>
Met	Methionin
MGB	<i>minor groove binder</i>

NFQ	<i>non-fluorescent marker</i>
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NTF	<i>neuro trophic factor</i>
NVGP	non Video Game Player
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PLP1	<i>proteolipid protein 1</i>
RAS	<i>renin-angiotensin systeme</i>
rez	rezessiv
SD	<i>standard deviation</i>
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SYB	<i>synaptobrevin</i>
T	Tymin
Tab	Tabelle
TDS	Talent Diagnose System
TNF- α	<i>tumor necrosis factor α</i>
V	Volt
Val	Valin
VAMP-1	<i>vesicle associated membrane proteine 1</i>
VGP	Video Game Player
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
w	weiblich

1. Einführung

Das Forschungsgebiet der Sportgenetik (Exercise Genetics) untersucht die genetische Architektur der motorischen Fähigkeiten wie Ausdauer, Kraft und Schnellkraft sowie der motorischen Schnelligkeit. Damit kann unter anderem die unterschiedliche individuelle Effektivität von adaptiven Mechanismen auf ein vorgegebenes Trainingsprogramm nachvollzogen und auch die Heritabilität der motorischen Fähigkeiten aufgeklärt werden. Individuelle Unterschiede hinsichtlich des sportlichen Verhaltens sowie Trainingshäufigkeit, Dauer und Intensität wurden durch eine Vielzahl von Zwillingsstudien untersucht. Diese belegen die Heritabilität von sportlichem Verhalten bzw. von sportlicher Leistungsfähigkeit. So konnten van der Aa et al. (2010) in ihrer Studie zeigen, dass Unterschiede bei Jugendlichen bezogen auf sportliches Verhalten weitestgehend durch genetische Faktoren begründet werden können (72-85 % der Varianz können durch genetische Faktoren erklärt werden). Die Probanden wurden dabei hinsichtlich eines unterschiedlichen Aktivitätslevels in Bezug auf ihr genetisches Profil untersucht, andere Studien stellten die Ausprägung eines quantitativen Merkmals, wie z.B. der Herzfrequenz (Mutikainen et al., 2009), in den Fokus. Des Weiteren konnten Fagard et al. (1991) eine Heritabilität von 72 % für die Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) abschätzen. Darauf basierend wird die Annahme gemacht, dass genetische Faktoren einen hohen Einfluss auf das individuelle sportliche Verhalten haben.

1.1 Die elementare motorische Schnelligkeit

Motorische Schnelligkeit fasst alle Mechanismen zusammen die erforderlich sind, um den Zeitdruck bei einer Leistungsvorgabe unter dem Einfluss von muskulären, nervalen, energetischen und kognitiven Prozessen zu bewältigen (Schnabel, Harre & Krug, 2011). Sie kann in elementare und komplexe motorische Schnelligkeit unterteilt werden, wobei die komplexe Schnelligkeit sportartenabhängig ist, die elementare hingegen sportartenübergreifend betrachtet werden kann (Hauptmann, Witt, 2008) (vgl. Abb. 1).

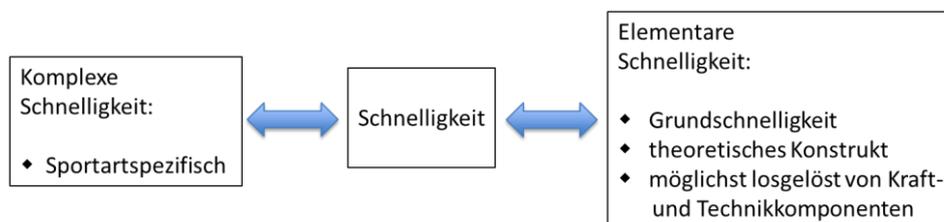


Abb. 1: Unterteilung motorische Schnelligkeit.

Der Charakter der elementaren motorischen Schnelligkeit wird unter 1.1.1 näher beschrieben. Bei vielen Wettkampfsportarten (Sprinten, Weit- und Hochsprung oder Wurfdisziplinen) spielt sie eine herausragende Rolle, aber auch in Alltagssituationen ist sie hinsichtlich der Unfall-

oder Verletzungsvermeidung hervorzuheben (z.B. Sturzprophylaxe, schnelle Reaktion auf ein visuelles/akustisches Signal oder einen Stimulus, schnelle Generierung von willkürlich initiierten Bewegungen). Aber auch der biologische Alterszustand sowie psychische Störungen (z.B. Schizophrenie, Depressionen) werden mit einer verminderten Schnelligkeitsfähigkeit assoziiert (Andersson et al., 2010, Jahshan et al., 2009). Aufgrund dieser enormen Bedeutung sowohl für die Trainingswissenschaften als auch für andere Forschungszweige sind Untersuchungen zur Aufklärung der elementaren motorischen Schnelligkeit hinsichtlich ihres Charakters und ihrer Determiniertheit von enormem Interesse.

Ein Hindernis bei der Erforschung der elementaren motorischen Schnelligkeit stellen dabei die uneinheitlich gebrauchten Ausdrücke in der deutschen verglichen mit der englischen Literatur und folglich die Erforschung verschiedener Phänotypen dar. Die meisten Ausdrücke in der englischen Sportliteratur beschreiben einen Phänotyp mit engem Bezug zum muskulären System oder beziehen sich auf eine komplexe Sporttätigkeit wie Radfahren oder Laufen. Ein Pendant zur elementaren motorischen Schnelligkeit wird vergeblich gesucht.

Uneinigkeit besteht auch hinsichtlich der Trainierbarkeit von elementarer motorischer Schnelligkeit und ihrem Einfluss auf die komplexe motorische Schnelligkeit. Eine Metaanalyse von mehr als 80 Untersuchungen, in denen Spieler von Videospielen (VGP) und nicht-Spieler (NVGP) getestet wurden, bestätigte, dass VGPs im Durchschnitt 12% schneller sind als NVGPs (Dye et al. 2009a). Es ist allerdings noch unklar inwieweit dieses Schnelligkeitsmuster erhalten bleibt wenn komplexe Aufgaben gelöst werden sollen. Die starke Abhängigkeit vom zentralen Nervensystem und genetischen Faktoren sowie ihre Unabhängigkeit vom Energiemetabolismus hingegen sind unbestritten (Schnabel, Harre & Krug, 2011). Untersuchungen zum Konstrukt der elementaren motorischen Schnelligkeit können also dabei helfen die adaptiven Mechanismen des Nervensystems auf ein motorisches Schnelligkeitstraining besser zu verstehen.

Nicht nur aufgrund der theoretischen Klassifizierung oder den unzureichend beschriebenen Grundlagen, sondern auch wegen der Konsequenzen im Trainingsprozess gibt es einen hohen Forschungsbedarf in diesem Gebiet. Unklare Grenzen zwischen motorischer Schnelligkeit auf der einen und Schnellkraft und Kraft auf der anderen Seite komplizieren und verzerren dabei das Konzept des Charakters von der motorischen Schnelligkeit und ihren Basismechanismen hinsichtlich der Trainierbarkeit.

1.1.1 Erscheinungsformen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Bei Grosser, Starischka und Zimmermann (2004) wird die elementare motorische Schnelligkeit in eine azyklische Aktionsschnelligkeit und eine zyklische Frequenzschnelligkeit unterteilt. Die Reaktionsschnelligkeit sehen sie als eine Sonderform der motorischen Schnelligkeit an. Voss,

Witt und Werthner (2007) gliedern die elementare motorische Schnelligkeit nach ihrem theoriegeleiteten Verständnis in vier Dimensionen. Gegenüber der komplexen motorischen Schnelligkeit, wie sie in den verschiedensten Sportarten direkter Bestandteil der Leistungsstruktur ist, wird bei der elementaren motorischen Schnelligkeit eine weitgehende Unabhängigkeit von weiteren konditionellen Fähigkeitseinflüssen angenommen. Die vier Dimensionen werden folgendermaßen begrifflich gefasst bzw. beschrieben (modifiziert von Wenzel, 2013, vgl. Abb. 2):

- Reaktionsschnelligkeit
- Schnelligkeit bei zyklischen Bewegungen (Frequenzschnelligkeit)
- Schnelligkeit bei azyklisch reaktiven Bewegungen (Schnelligkeit im Dehnungs-Verkürzungs-Zyklus)
- Schnelligkeit von willkürlich initiierten Bewegungen (Kontraktionsschnelligkeit).

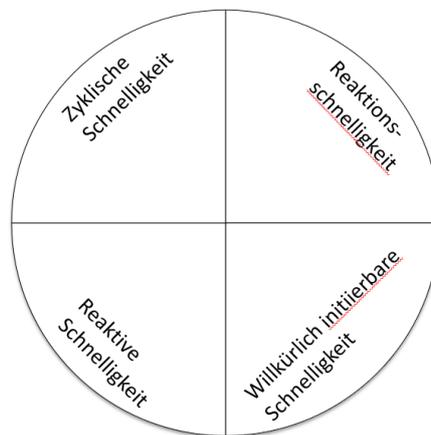


Abb. 2: Erscheinungsformen der elementaren motorischen Schnelligkeit.

1.2 Physiologie von motorischer Schnelligkeit, verglichen mit Ausdauer, Kraft und Schnellkraft

Ausdauer (Shave et al., 2006), Kraft und Schnellkraft (Kraemer et al., 1996) sowie motorische Schnelligkeit werden durch unterschiedliche biologische und funktionale Systeme des menschlichen Organismus beeinflusst bzw. besitzen sie unterschiedliche Anpassungsmuster bzgl. dieser Systeme (Kraemer et al., 1995; Lattier et al., 2003). Die Effektivität der Anpassungsmechanismen des zirkulatorischen und respiratorischen Systems, des Skelettmuskelapparates, des neuromuskulären und zentralen Nervensystems und weitere sind verantwortlich für die unterschiedliche Bewältigung bestimmter physischer Aktionen. Der aerobe und anaerobe Metabolismus (Bouchard et al., 1992; Ozemek et al., 2015), der Zustand des kardiovaskulären Systems (Pickering et al., 1997; Andrew et al., 1966), sowie die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) (Saltin et al., 1967; Ekblom, 1969) entscheiden über

die Ausdauerfähigkeiten. Kraft und Schnellkraft werden hauptsächlich durch den Muskelfaserquerschnitt (Maughan et al., 1983), das Muskelfaserspektrum (Tesch et al., 1978, Fry et al., 2003), die intra- und intermuskuläre Koordination, die Bereitstellung von Energie (Phosphate) (Kraemer et al., 1996) und den Einfluss des Willens und der Motivation gesteuert. Motorische Schnelligkeit kann davon durch ihren starken Bezug zum zentralen Nervensystem, dem neuromuskulären System (Seagrave, 2000, Cronin et al., 2003), sowie ihrer morphologischen und mechanischen Charakteristika abgegrenzt werden. Das Volumen der grauen Substanz in bestimmten Regionen des Kleinhirns (Wenzel et al., 2014), der Grad der Myelinisierung sowie die Dicke der Nervenfasern (Schünke et al., 2004), die Verknüpfung von erregenden und hemmenden Nervenzellen (Küchler, 1983, Bruggencate et al., 2001) und auch der Verzweigungstyp in den motorischen Nervenendigungen sind strukturelle Korrelate für motorische Schnelligkeit (Latash, 2008). Doch auch die Nervenleitgeschwindigkeit scheint einen herausragenden Einfluss auf schnelle Reaktionen zu besitzen (Vernon et al., 1992). Des Weiteren scheint das tendomuskuläre System eine wichtige Rolle mit Blick auf eine hohe Schnelligkeitsleistung einzunehmen. Strukturelle Korrelate sind hier der Anteil an schnell-zuckenden Muskelfasern (FT-Fasern) (Larsson et al., 1979, Jansson, et al., 1990), die Länge der Muskelfasern und Sehnen (Komi, 1984, Abe et al., 2000), die Ansatzpunkte der Sehnen zum Gelenkdrehpunkt (Hebelverhältnisse) und die sog. Stiffness (Arampatzis et al., 1999, Blackburn et al., 2008).

Auf der Basis von Tierstudien wird angenommen dass motorische Schnelligkeit in den Basalganglien, dem sensomotorischen Kortex und dem Kleinhirn kodiert ist (Turner et al., 2003 & 1998). Das Kleinhirn kann also als der neuronale Sitz der Schnelligkeitsinformation bezeichnet werden (Ebner et al., 2011). Damit übereinstimmend konnten in einigen Tierstudien Korrelationen zwischen der Feuerungsrate von Purkinjezellen und Bewegungsschnelligkeit beobachtet werden (Mano et al., 1980, Hewitt et al., 2011). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Störungen des Kleinhirns, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, nicht in der Lage sind schnelle Bewegungen mit dem Arm auszuführen (McNaughton, 2004). Interessanterweise wird die enge Verknüpfung der motorischen Schnelligkeit zum zentralen und neuromuskulären System als ein Hauptfaktor der elementaren motorischen Schnelligkeit sowie ihrer Trainierbarkeit in frühen Phasen der Kindheit betrachtet. Gut etabliert ist die Annahme, dass für die Generierung von extrem hohen Geschwindigkeiten eine relative hohe Feuerungsrate an den Motoneuronen notwendig ist, um so viele FT-Fasern wie möglich zu aktivieren (Hennemann et al., 1965, Sale et al., 1987). Diese wiederum sind notwendig für die Erzeugung von schnellen Bewegungen (Mero et al., 1985, Andersson et al., 2005). Des Weiteren konnte die Beziehung zwischen der Feuerungsrate der motorischen Einheiten und Bewegungsgeschwindigkeiten sowohl in Katzen (Hoffer et al., 1981) als auch in Menschen (Grimby et al., 1984) nachgewiesen werden. Wenzel et al. berichteten von

unterschiedlichen Volumen der grauen Substanz im menschlichen Gehirn mit Blick auf die motorische Schnelligkeitserzeugung in Sportathleten (Wenzel et al., 2014). Schnelle Bewegungen der Plantarflexionen werden durch eine erhöhte Aktivität im Vorderlappen des Kleinhirns begleitet. Die gleiche Region zeigte höhere Volumina an grauer Substanz bei Schnellkraftathleten verglichen mit Ausdauerathleten.

Aufgrund der unterschiedlichen funktionalen Systeme, bezogen auf Ausdauer und im Speziellen auf Kraft und Schnellkraft, ist es somit naheliegend, dass die motorische Schnelligkeit durch andere Gene bzw. andere genetische Varianten determiniert wird. Studien, die darauf abzielen die genetische Architektur des neuromuskulären und zentralnervalen Systems hinsichtlich motorischer Schnelligkeit zu untersuchen, stellen also ein herausragendes Instrument dar, um einen tieferen und detaillierteren Einblick in die Entstehung von Schnelligkeit im Menschen zu bekommen. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass die motorische Schnelligkeit diejenige motorische Fähigkeit ist die am stärksten von der genetischen Prädisposition abhängt (Vernon, 1988). Ein Zitat von Jerry Balmes ("I can make you faster, but I can't make you fast"), dem Cheftrainer der Grand Valley State University für Leichtathletik, spiegelt seine Erfahrungen vom praktischen Training der motorischen Schnelligkeit wieder und zeigt, dass es sehr schwer ist motorische Schnelligkeit zu trainieren und dass sie folglich stark genetisch determiniert sein muss.

1.3 Genetik der elementaren motorischen Schnelligkeit

„Zu etwa 20 bis 50 % entscheidet die richtige genetische Ausstattung über den sportlichen Erfolg“ (Malina et al., 2004). Man geht davon aus dass eine hohe sportliche Leistungsfähigkeit nicht möglich ist, sobald bestimmte genetische Konstellationen fehlen. Eher müssen gewisse genetische Voraussetzungen zusammentreffen, damit eine hohe sportliche Leistung erreicht werden kann. So bedingen genetische Faktoren offensichtlich auch die motorische Schnelligkeit (Bouchard et al. 1997; Bray et al, 2009). Bisher durchgeführte Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Genmarkern und einer überdurchschnittlichen Leistung von Athleten in ihren jeweiligen Sportarten. Dabei wurden weltweit im letzten Jahrzehnt enorme Fortschritte erzielt, die über medizinische Forschung hinausgehend auch in der Sportwissenschaft neue interessante Forschungsrichtungen eröffnet haben. Zusammenfassend beschreiben z.B. Bray et al. (2009) in „The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes“ über 200 verschiedene, sportwissenschaftlich relevante, genetische Varianten, die mit einer motorischen Fähigkeit assoziiert werden. Auffallend ist, dass es sich hier vorwiegend um Untersuchungen zu den Fähigkeiten Kraft und Ausdauer handelt (u. a. Thomis, 2011; Wohlfarth, 2011). Untersuchungen zu Einflussfaktoren auf die elementare Schnelligkeit wurden bislang

vernachlässigt. Der bedeutende Vorteil zu Untersuchungen der elementaren motorischen Schnelligkeit ist, dass Ergebnisse übergreifend zum Sportartenbezug entstehen.

1.4 Strategien zur Identifizierung von Genen mit sportbezogenem Phänotyp

Die eingesetzten Strategien zur Identifizierung von Genen mit einem Effekt auf sportbezogene Phänotypen lassen sich - analog der genetischen Epidemiologie - in zwei Hauptansätze einteilen: Genomweite Studien (Kopplungs- und Assoziationsstudien) und Kandidatengen-Studien.

1.4.1 Genomweite Studien: Kopplungsstudien

Kopplungsstudien stellen ein zentrales Werkzeug zur Lokalisierung und Identifizierung von Phänotyp prädisponierenden Allelen dar (Carlson et al., 2004). Ziel dieser Studien ist es Regionen im Genom zu finden, die eine höhere als vorher erwartete Anzahl an gemeinsamen Allelen bei betroffenen Individuen innerhalb einer Familie besitzen. Diese Studien waren insbesondere erfolgreich bei der Erforschung monogener Krankheiten sowie zur Identifizierung von Hauptallelen bei komplexen Krankheiten oder Merkmalen (Risch et al., 1996). Sie basieren darauf, dass die Gene von Interesse in der Nähe eines Markers lokalisiert sein müssen, wenn die genetischen Marker und die prädisponierenden Gene in Familien zusammen vererbt werden. Da nahe verwandte Individuen dazu tendieren, große Abschnitte des Genoms vom selben Vorfahren vererbt zu bekommen, reicht es aus weniger als 500 polymorphe Marker quer über das Genom zu genotypisieren, um gekoppelte Regionen zu detektieren (Carlson et al., 2004). Falls Marker miteinander gekoppelt sind, werden beide mit dem Merkmal assoziiert. Dies führt dazu, dass Kopplungskarten eine schlüssige hierarchische Struktur haben und ein initialer Genom-Scan bei geringer Markerdichte durchgeführt werden kann (<500), gefolgt vom *fine-mapping* der mit dem untersuchten Merkmal gekoppelten Regionen (Spain et al., 2015). Durch die geringe Anzahl an Rekombinationsvorfällen innerhalb der meisten Familien ist es schwierig, die Region von Interesse auf weniger als einige Megabasen einzugrenzen, aber das Vorhandensein der gesamten Genomsequenz unterstützt den Fortschritt hinsichtlich dieses Punktes durch Einsatz einer Kandidatengen-Analyse innerhalb dieser gekoppelten Regionen. Zusammengefasst durch eine Meta-Analyse von mehr als 300 Publikationen, die sich auf 11 häufige chronische Krankheiten bezieht (Lohmueller et al., 2003), wird gezeigt, dass genomweite Kopplungsanalysen zum Fortschritt der epidemiologischen Forschung bedeutsam beigetragen haben. Dabei wird insbesondere ihre Wirksamkeit zur Identifizierung von seltenen hoch-risiko Allelen geschätzt.

Nichtsdestotrotz führt der Zugang zur kompletten humanen Genomsequenz weitgehend zu ihrem Austausch durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS).

1.4.2 Genomweite Studien: Assoziationsstudien (GWAS)

In einer genomweiten Assoziationsstudie wird die DNA bzw. werden „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs, Einzelbasenaustausche) des gesamten Genoms von zwei Gruppen nicht verwandter Individuen miteinander verglichen: (1) Teilnehmer, die das zu untersuchende Merkmal tragen, die Fallgruppe, und (2) Teilnehmer ohne das Merkmal (Kontrollgruppe) (Bush et al., 2012). Dabei kann eine Assoziationsstudie entweder als Case-Control-Ansatz ablaufen, oder als Analyse des linearen Zusammenhanges zwischen Genotyp und Phänotyp. Als SNPs werden Positionen im Genom bezeichnet, an denen alternativ zwei verschiedene Basen mit einer Häufigkeit von mehr als 1 % zu finden sind. Es wird nach höheren als vorher erwarteten Häufigkeiten in der Fallgruppe hinsichtlich bestimmter SNPs gesucht. Verglichen mit dem unter 1.4.3 beschriebenen Kandidatengen-Ansatz stellt diese Methode einen umfassenderen und hypothesenfreien Ansatz dar, um genetische Marker einsetzen zu können, die das gesamte Genom umfassen (Eberle et al., 2007). Durch das Kopplungsungleichgewicht („Linkage Disequilibrium“, LD), welches eine nicht-zufällige Assoziation von Allelen an zwei oder mehr Loci beschreibt (Slatkin, 2008), ist es möglich nur die repräsentativsten SNPs, die sog. tagSNPs, die für das gesamte Genom repräsentativ sind, zu genotypisieren. Dabei lassen sich Untergruppen von untereinander gekoppelten, häufig gemeinsam vererbten Varianten als eine Einheit oder ein Block bilden. Ein genomweites, statistisch signifikantes Assoziationssignal ($p < 5 \times 10^{-8}$) gibt daher nur Hinweise über einen assoziierten SNP oder andere DNA-Varianten, es kann aber nicht spezifiziert werden welche Variante im Speziellen kausal ist. Weitere Untersuchungen sind demzufolge notwendig. Die weltweit erste GWAS wurde 2005 von Klein et al. bezgl. altersbedingter Makuladegeneration durchgeführt (Klein et al., 2005). Dabei konnte ein stark assoziierter SNP im CFH-Gen gefunden werden. Die „Open Access Database of Genome-wide Association Results“ (Johnson et al., 2009) dokumentiert den beachtlichen Wissenszuwachs hinsichtlich GWAS. Dies kann durch die Verfügbarkeit moderner Technologien erklärt werden, die den Hochdurchsatz bei den Genotypisierungen ermöglichen.

Microarray-basierte Genotypisierungsmethoden begünstigten die Durchführung von GWAS im Hochdurchsatzmaßstab (Yang et al., 2014). Dadurch konnten die Kosten für Genotypisierungsstudien im genomweiten Maßstab erheblich reduziert werden. Es gibt ca. 8 Millionen SNPs mit einer Minor Allel-frequenz (MAF) mit nicht weniger als 5 % im gesamten Genom (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). Aufgrund des oben beschriebenen Kopplungsungleichgewichts ist es aus praktischer Sicht folglich meist ausreichend zwischen 500 000 und 1 Millionen SNPs zu genotypisieren, um so die häufigsten SNPs im humanen

Genom erfassen zu können (Bush et al., 2012). Allerdings ist hier zu beachten, dass diese Angabe populationsspezifisch ist, da unterschiedliche Populationen auch unterschiedliche LD Muster aufweisen. GWAS stellen somit ein wichtiges Instrument für die genetische Epidemiologie und demzufolge auch für die *Exercise Genetics* dar, um SNPs oder andere genetische Varianten identifizieren zu können, die zur menschlichen Variation hinsichtlich komplexer biologischer Merkmale sowie Verhaltensmerkmalen beitragen. Eine hohe statistische Power durch ausreichend große Kohorten ist dabei unerlässlich, um tatsächliche genetische Effekte finden zu können bzw. um über den signifikanten SNP hinausgehend die tatsächliche kausale Variante und das involvierte Gen oder Transkript identifizieren zu können. Bis jetzt wurden nur wenige der in GWAS als signifikant betrachteten SNPs auf Gen- oder Transkriptebene in funktionellen Studien verifiziert.

Bezüglich des Forschungszweiges der *Exercise Genetics* dauerte es hingegen lange, um GWAS in das Methodenspektrum aufzunehmen. Bouchard et al. führten hier die erste GWAS bezüglich einer metabolischen Antwort auf ein körperliches Training durch (Bouchard et al., 2011). Diese GWAS basierte auf 324.611 SNPs um genetische Varianten identifizieren zu können, die mit einer Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) assoziieren. Schrittweise multiple Regression der 39 SNPs, die mit einer verbesserten $VO_2\max$ ($P < 1.5 \times 10^{-4}$) assoziiert werden konnten, lieferte 21 SNPs, die 49 % der Varianz bzgl. der $VO_2\max$ Trainierbarkeit begründen. Die stärkste Assoziation konnte hierbei mit rs6552828 (ACSL1-Gen) gefunden werden. Mit diesem SNP lassen sich ca. 6 % der unterschiedlichen Reaktion auf das Training erklären. Teilnehmer die weniger als 9 der als günstig assoziierten Allele von den 21 SNPs trugen, verbesserten ihre $VO_2\max$ um 221 mL/min, solche die mehr als 19 dieser Allele trugen steigerten sich hingegen durchschnittlich um 604 mL/min.

1.4.3 Kandidatengen-Ansätze

Im Vergleich mit einer GWAS zeichnet sich der Kandidatengen-Ansatz durch seinen direkten, einfachen und ökonomischen Charakter aus (Zhu et al., 2007). Deswegen wird dieser Ansatz häufig verfolgt um nach relevanten Genen zu suchen, die mit dem betrachteten Merkmal assoziieren. Als Kandidatengen wird dabei ein Gen bezeichnet welches basierend auf dem theoretischen Wissen über die Rolle des exprimierten Proteins in dem entsprechenden physiologischen und metabolischen System ausgewählt wird und/oder wenn experimentelle Befunde auf einen relevanten Einfluss des Proteins auf das untersuchte Merkmal hindeuten (Bouchard et al., 2011). Häufig werden diese auf der Basis von Tiermodellen ermittelt (Bouchard et al., 2011). Zu beachten ist hier, dass nicht nur äußerlich sichtbare Phänotypen hinsichtlich Assoziationen mit DNA-Varianten getestet werden können, vielmehr kann auch das Expressionslevel eines Gens oder eines nicht-codierenden Transkriptes als Phänotyp für

den Kandidatengen-Ansatz dienen (Welsh et al., 2001). Der Kandidatengen-Ansatz geht demzufolge der Frage nach, ob eine Assoziation zwischen genetischen Varianten eines vorher ausgewählten, möglicherweise an der Merkmalsausprägung beteiligten Gens (Kandidatengen) und dem Merkmal als solches vorliegt. Der Einsatz dieser Methode führte zu großen Fortschritten bei der Erforschung monogener Krankheiten (Kwon et al., 2000). Doch auch bei der Erforschung von komplexen Krankheiten wie Adipositas oder Diabetes konnte durch den Kandidatengen-Ansatz ein enormer Wissenszuwachs erreicht werden (Böttcher et al., 2009, Friede et al., 2011).

In Kandidatengen-Studien kommen typischerweise zwei Studiendesign-Typen zum Einsatz: (1) Fall-Kontroll-Studien oder (2) Querschnitts-Kohorten-Studien, beide jeweils mit unverwandten Individuen. Um herauszufinden ob eine Assoziation zwischen dem untersuchten Merkmal und ausgewählten Genmarkern (z.B. SNP oder Deletion/Insertion (Del/Ins)) vorliegt, werden die Teilnehmer in zwei Gruppen geteilt. Ziel ist es die Allel- oder Genotyp-Häufigkeit zwischen diesen Gruppen zu vergleichen. Dabei besitzt eine der beiden Gruppen, die Fall-Gruppe, den betrachteten Phänotyp, die Kontrollgruppe hingegen nicht. Bei der Untersuchung von kontinuierlichen Merkmalen, wie der Reaktionszeit bei einer Einfachreaktion, wird die Assoziation durch Vergleich von Mittelwerten der Merkmale innerhalb der vorher gebildeten Genotyp-Gruppen (AA, AB, BB, additives, dominantes, rezessives Modell) getestet. Als Marker dienen Einzelbasenaustausche (SNP), ein Del/Ins-Polymorphismus, oder andere Typen von genomischen Markern.

Verschiedene Aspekte bezogen auf die Aussagekraft von Kandidatengen-Studien in der *Exercise Genetics* machen es schwierig zwischen tatsächlichen Effekten und falsch positiven/negativen Ergebnissen differenzieren zu können (Cardon et al., 2001): kleine Stichprobengrößen und daraus folgend eine mangelhafte statistische Power sind demzufolge einer der hauptsächlich negativ zu erwähnenden Aspekte (Rankinen et al., 2010). Studien mit kleiner Stichprobengröße könnten einen Effekt zwischen dem untersuchten Merkmal und einem genetischen Marker aufdecken, obwohl in Wahrheit keine Assoziation besteht. Insbesondere in Studiendesigns in denen mehrere Merkmale und/oder Genmarker auf einmal untersucht werden (multiples Testen) steigt die Wahrscheinlichkeit bei nicht durchgeführter Korrektur (z.B. durch die Bonferroni-Methode) dafür erheblich an und führt zu einer mangelhaften Replizierbarkeit dieser genetischen Studien. Andererseits werden viele Varianten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht entdeckt, da die statistische Power nicht ausreicht um die Effekte detektieren zu können (Rankinen et al., 2010). Aber auch die Einschluss- und Ausschlusskriterien in der Studie für die Zugehörigkeit in einer Kohorte oder Fall/Kontroll-Gruppe sind kritisch zu sehen, da z.B. unterschiedliche physische Bedingungen oder Fitness-Level keine ausreichende Berücksichtigung finden. Ein weiterer wichtiger Aspekt,

der zu Verzerrungen hinsichtlich der statistischen Interpretation von genetischen Studien und demzufolge zu Fehlinterpretationen von Erkenntnissen führen kann, bezieht sich auf Populations-Stratifizierungen (Thomas et al., 2002). Diese können als die Anwesenheit von verschiedenartigen Subpopulationen innerhalb einer Studienkohorte definiert werden. Eine Subpopulation mit einer höheren Verbreitung bzw. Erkrankungsrate an sich bezogen auf die gesamte Population kann in der Fallgruppe überrepräsentiert sein. Folglich können im Fall-Kontroll-Design genetische Unterschiede aufgedeckt werden die auf unterschiedlichen Ethnien basieren und nicht, wie dann berichtet, ursächlich für die Krankheit sind. Um falsch positive oder negative Assoziationen zu vermeiden oder zu korrigieren, werden verschiedene Strategien vorgeschlagen (Bender et al., 2001).

Aufgrund der enormen Fortschritte in GWAS, der Tatsache, dass sich Kandidatengen-Studien meist auf bereits bestehendes Wissen verlassen und somit begrenzt hinsichtlich neuer physiologischer Kenntnisse sind, sowie fehlendes Verständnis der detaillierten molekularen Physiologie bezogen auf die meisten biologischen Merkmale stellte sich die Frage der Notwendigkeit, die Kandidatengen-Strategie weiter einzusetzen (Wilkening et al., 2009). Verschiedene Aspekte rechtfertigen allerdings auch in der post-GWAS-Ära noch den Einsatz von Kandidatengen: (1) die Suche nach Polymorphismen mit geringer Allel-Häufigkeit abhängig von der Population, (2) zur Identifizierung der tatsächlichen kausalen Variante basierend auf den Ergebnissen einer GWAS und (3) die Tatsache, dass die Genotypisierung verschiedener Kandidatengene viel ökonomischer ist als die Genotypisierung für eine GWAS. Falls also eine GWAS für eine gegebene Krankheit oder ein Merkmal noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde, kann es immer noch mit Blick auf die Kosten sinnvoll sein Kandidatengen-Studien durchzuführen.

1.5 Kandidatengene der elementaren motorischen Schnelligkeit

Im Folgenden werden einige interessante Kandidatengene mit literaturbekannten Polymorphismen für den Phänotypen der elementaren motorischen Schnelligkeit dargestellt. Die beiden häufigsten im Zusammenhang mit *Exercise Genetics* genannten Kandidatengene sind das ACTN3-Gen (*actinin alpha 3*) sowie das ACE-Gen (*angiotensin I converting enzyme*), wobei ACTN3 hinsichtlich komplexer Schnelligkeitsleistungen und ACE in Bezug auf Ausdauerfähigkeiten bzw. der generellen körperlichen Leistungsfähigkeit untersucht wurden (Montgomery et al., 1998, 1999; Enyon et al., 2009).

ACTN3. Das ACTN3-Gen codiert für das Protein α -Actinin 3, welches hauptsächlich in Typ II-Muskelfasern exprimiert wird. Diese Fasern sind verantwortlich für die Generierung von schnellen, kraftvollen Kontraktionen, sind jedoch weniger resistent gegenüber Ermüdung

(North et al., 1999). Ein SNP im Codon 577 (rs1815739) des ACTN3-Gens führt zu einem vorzeitigen Stopcodon und somit einer verkürzten Variante des ACTN3 Proteins. Der ACTN3 R577X Polymorphismus wurde dabei mit dem körperlichen Status und dem muskulären Phänotyp in verschiedenen Volksgruppen assoziiert. Verschiedene Studien kommen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen, was einmal mehr das Problem der Replizierbarkeit darstellt und den Wunsch nach ausreichend großen Kohorten bekräftigt. So zeigen manche Studien einen Zusammenhang zwischen der R-Allel-Variante, sprich dem nicht-fehlerhaften ACTN3, und einer erhöhten Schnelligkeitsfähigkeit (Yang et al., 2003), andere wiederum konnten keinen Zusammenhang finden (Hanson et al., 2010). Nichtsdestotrotz ist dieses Gen schon allein aufgrund der physiologischen Plausibilität von großem Interesse.

ACE. Das *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) spielt eine wichtige Rolle im Renin-Angiotensin-System (RAS) in Bezug auf die Homöostase (Kem et al., 1999). Lokale RAS kommen in vielen menschlichen Geweben vor: im Herzmuskel (Dzau et al., 1988), im Fettgewebe (Jonsson et al., 1994), und in der Skelettmuskulatur (Dragovic et al., 1996). Es wurde ein Polymorphismus des menschlichen ACE-Gens entdeckt, bei dem die Abwesenheit eines 287 bp Fragmentes mit hoher ACE-Aktivität in verschiedenen Geweben assoziiert wurde (Danser et al., 1995). Um die metabolischen Effekte von lokalen RAS herauszufinden, untersuchten Montgomery et al. (1999) die Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und einer Änderung der körperlichen Zusammensetzung und Leistungsfähigkeit in Bezug auf ein intensives Trainingsprogramm. Dabei konnte gezeigt werden, dass homozygote Probanden in Bezug auf die Anwesenheit des 287 bp Fragments mit einer anabolen Antwort auf ein Trainingsprogramm reagieren. Auch hier wird jedoch darauf hingewiesen, diese Assoziation mit Vorsicht zu interpretieren.

PLP1. Da die elementare Schnelligkeit möglichst losgelöst von der Kraftkomponente betrachtet werden soll, wird neurophysiologischen Einflussfaktoren in Bezug auf diese Form der Schnelligkeit eine große Bedeutung beigemessen. Das wohl bekannteste Beispiel sind die Einflussfaktoren der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Axone mit großem Durchmesser weisen einen niedrigen elektrischen Längswiderstand auf und erlauben somit eine höhere NLG im Vergleich zu dünnen Axonen. Diese kann wiederum bei Axonen mit einer Markscheide wesentlich erhöht sein, wobei der Grad der Myelinisierung eine weitere Abstufung erlaubt (Schünke et al., 2004). Das Proteolipid Protein 1 (PLP1), ein Transmembranprotein, ist das auf die Masse bezogen am häufigsten vorkommende Protein der Myelinscheide (Nave et al., 2003). Es wird durch das PLP1-Gen kodiert.

CNTF und CNTFR. Der Begriff neurotrophe Faktoren (NTF) fasst alle Faktoren zusammen, die einerseits die Nervenzelldifferenzierung sowohl auf morphologischer als auch auf

biochemischer Ebene stimulieren und andererseits für das Überleben der Nervenzellen mitverantwortlich sind (Sendtner et al., 1992). Dazu zählt das CNTF Protein (*ciliary neurotrophic factor*), welches durch das CNTF-Gen codiert wird. Es unterstützt u.a. die Neurotransmitter-Synthese. Der entsprechende Rezeptor ist der CNTF-Rezeptor, codiert durch das CNTFR-Gen. Polymorphismen in diesen beiden Genen werden mit Muskelkraft bei Männern und Frauen assoziiert (de Mars et al., 2007).

DCDC2. Das *DCDC2*-Gen (*doublecortin domain containing 2*) codiert ein zur *doublecortin domain-containing*-Familie gehörendes Protein. Es konnte gezeigt werden, dass dabei die *doublecortin*-Domäne Tubuline binden kann und so bei der Mikrotubuli-Polymerisation mitwirkt (Massinen et al., 2011). Speziell dieses Protein wird mit neuronaler Zellmigration in Verbindung gebracht (Meng et al., 2005). In einer genomweiten Assoziationsstudie bezogen auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in unterschiedlichen Kohorten lieferten 2 SNPs (rs9460980, rs793834) im *DCDC2*-Gen interessante Hits (Luciano et al., 2011). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein *DCDC2* Polymorphismus (rs793834) zu signifikant weniger Volumen an weißer Substanz in der linken temporoparietalen Partie, sowie einem dickeren Kortex im linken Gyrus supramarginalis und im lateralen occipital Kortex führt (Darki et al., 2014). Dies ist hinsichtlich der Fragestellung interessant, ob dieser SNP auch zu einer ähnlichen strukturellen Veränderung in den Regionen des Gehirns führt, denen ein Einfluss auf die elementare motorische Schnelligkeit zugeschrieben wird.

VAMP-1. *VAMP-* (*Vesicle-associated membrane protein*)/ *SYB*-Proteine (*Synaptobrevine*) sind eine SNARE-Proteinfamilie (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor*) und größtenteils an der Vesikelfusion beteiligt. Das *VAMP-1/SYB-1* Protein spielt dabei eine wesentliche Rolle bei der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin und der damit verbundenen Erregungsweiterleitung in der motorischen Endplatte von Nervenzellen (Archer et al., 1990).

TNF α -308, *BDNF*, *APOE ϵ 4*. Spezifische Kandidatengene, denen ein Einfluss auf die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung zugeschrieben wurde, haben sich größtenteils als unbegründet herausgestellt. Allerdings gibt es Erkenntnisse, die eine Assoziation mit dem *TNF- α -308* (*tumor necrosis factor alpha*) G \rightarrow A Polymorphismus und einem Geschwindigkeitsfaktor bei älteren Menschen (Baune et al., 2008), *BDNF* (*brain derived neurotrophic factor*) und psychometrischen Geschwindigkeitsmessungen (Miyajima et al., 2008) sowie zwischen *APOE ϵ 4* (*apolipoprotein E*) Allel-Variationen und sowohl psychometrischen als auch chronometrischen Geschwindigkeitsmessungen in einer Gruppe von 70-Jährigen nahelegen (Luciano et al., 2009).

2. Aufgabenstellung

Diese Arbeit baut auf einer bereits vorhandenen, an der sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig entwickelten, diagnostischen Datenbank zur elementaren motorischen Schnelligkeit auf. Die Probanden absolvierten verschiedene Sporttests um die Leistungsfähigkeit in den einzelnen Formen der elementaren motorischen Schnelligkeit (s. 1.1.1) ermitteln zu können. Basierend auf dieser sportmotorischen Datenbank soll untersucht werden, inwiefern bestimmte genetische Polymorphismen von ausgewählten Kandidatengenomen mit einer erhöhten Schnelligkeitsfähigkeit im Bereich der einzelnen Formen der elementaren Schnelligkeit assoziiert werden können. Daraus leitet sich die Hauptfragestellung ab, ob Unterschiede bezüglich der Kandidatengene hinsichtlich des Ausprägungsgrades elementarer Schnelligkeit bestehen. Dies soll neue Erkenntnisse zur genetischen Determiniertheit der elementaren Schnelligkeit liefern. Im Folgenden sind die methodischen Schritte aufgeführt, um dieses Ziel zu erreichen.

2.1 Aufbau einer DNA-Datenbank

Es sollte eine Datenbank aufgebaut werden, die die DNA von Probanden enthält, die an der Diagnostik zur elementaren motorischen Schnelligkeit teilgenommen haben. Das hierfür erforderliche Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig erhalten. Das Blut (5 mL pro Proband) soll an der Sportmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig abgenommen werden, um daraus am integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Adipositas Erkrankungen die DNA extrahieren zu können.

2.2 Genotypisierung

Polymorphismen aus folgenden Genenloci sollen aufgrund deren relevanter biologischer Eigenschaften (s. 1.5) hinsichtlich der elementaren motorischen Schnelligkeit genotypisiert werden:

- ACTN3 (rs1815739)
- ACE (Del/Ins eines 287 bp Fragments in Intron 16)
- CNTF (rs1800169)
- BDNF (rs6265)
- DCDC2 (rs793834, rs9460980)
- PLP1 (rs475827)
- VAMP-1/TAPBPL (rs10492096)

2.3 Statistische Analysen

Durch statistische Verfahren (Korrelationsanalyse, lineare Regression) sollen die erhobenen phänotypischen Merkmale sowie die Polymorphismen nach Assoziationen analysiert werden, um Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp aufzuzeigen. Das Vorgehen entspricht dabei dem Vorgehen im Interdisziplinären Forschungsbereich Adipositas Erkrankungen des Medizinischen Forschungszentrums der Universität Leipzig. Grundlage bilden die drei genetischen Modelle additiv, dominant und rezessiv. Im additiven Modell sollen Homozygote für das Major-Allel (MM), Heterozygote (Mm) sowie Homozygote für das Minor-Allel (mm) mit den einzelnen Parametern der sportmotorischen Tests korreliert werden. Das dominante Modell dient der Gegenüberstellung der Genotypgruppen MM + Mm vs. mm. Im rezessiven Modell werden Mm und mm zusammengefasst und mit den Mittelwerten der Parameter aus den sportmotorischen Tests in der MM-Gruppe verglichen. Durch die deskriptive Vorgehensweise (Testparameter werden auch zur Schnellkraft aufgenommen) soll dabei die Schnellkraft zum Theoriemodell der elementaren motorischen Schnelligkeit mit Hilfe genetischer Faktoren abgegrenzt werden können.

3. Materialien und Methoden

3.1 Probanden

Die Studie erforscht 114 Sportstudenten der Universität Leipzig in den Jahren 2014 und 2015. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt sowie durch die lokale Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt. Bei den Probanden handelt es sich ausschließlich um Kaukasier (57 m; 57 w). In folgender Tab. 1 sind die erfassten anthropometrischen Daten der Probanden aufgeführt. Die Rekrutierung der 114 Probanden für die Blutproben erfolgte in einem Zeitraum von ca. 1 Jahr. Dabei wurden abschnittsweise an einem Tag pro Woche 2-4 Probanden Blutproben entnommen.

Tab. 1: Anthropometrische Daten der untersuchten Probanden.

Durchschnittsalter	Größe	Gewicht	BMI
22 ± 3 (18-30 Jahre)	175,4 cm ± 9,2 cm (155 cm - 200 cm)	68,6 kg ± 10,1 kg (46,0 kg - 100,0 kg)	22,15 ± 2,01

3.2 Phänotypisierung: Diagnostik der elementaren motorischen Schnelligkeit

Für die Erfassung der elementaren motorischen Schnelligkeit wurden am Institut für Allgemeine Bewegungs- und Trainingswissenschaft der Universität Leipzig die erforderlichen Testsysteme und Messplätze entwickelt und mit anderen Systemen ergänzt. Auf dieser Grundlage konnte bereits in vorherigen Projektarbeiten eine Testbatterie zusammengestellt

werden, mit der die elementare motorische Schnelligkeit als Phänotyp abgebildet werden soll. Die Testbatterie besteht aus den in Tab. 2 beschriebenen motorischen Aufgaben.

Tab. 2: Tests der elementaren Schnelligkeit (Krug et al., 2017).

	Form der elementaren Schnelligkeit	Testbeschreibung
1a	zyklische elementare Schnelligkeit (Fußtapping stehend)	System: Talent Diagnose System (TDS) bzw. Haynl Tappingsoftware Aufgabe: Durchführung von aufrecht stehenden maximalen schnellen und wechselseitigen vertikalen Beinbewegungen (Testdauer 3 sec). Die primäre Zielstellung für den Probanden ist die Realisierung möglichst geringer Bodenkontaktzeiten und sekundär die Hubzeiten ebenfalls möglichst gering zu halten.
2	azyklische reaktive elementare Schnelligkeit (Drop Jump)	System: TDS bzw. Haynl Tappingsoftware Aufgabe: Auf einem Sprunghocker (ca. 40 cm Höhe) aufrecht stehend, mit einem Schritt nach vorn (keine Absprungbewegung) sich „fallen lassen“. Die Landung auf der Bodenkontaktplatte (registriert Bodenkontaktzeiten und Flugzeiten) und im direkten Anschluss an die beidbeinige Landung auf dem Boden beidbeinig wieder abspringen.
3a	willkürlich initiiertbare azyklische elementare Schnelligkeit (Armextensionstest)	Aufgabe: Aus der Flexionsstellung im Ellenbogengelenk ist eine maximal schnelle Streckbewegung einzuleiten. Die Bewegungszeit wird dabei mittels Lichtschranken erfasst, die am Anfang und am Ende der 90° umfassenden Bewegungsamplitude positioniert sind.
3b	willkürlich initiiertbare azyklische elementare Schnelligkeit (Ausfallschritt)	Aufgabe: Aus einer Schrittstellung wird auf geteilten Messplatten die Zeit nach willkürlich ausgelöster Bewegung erfasst. Dabei wird hinteren Fuß maximal schnell über die Teilungslinie der Kontaktplatte geführt bis der Fuß mit gesamter Sohlenfläche auf dem vorderen Teil der Kontaktplatte zum Stehen kommt.
4	Reaktionsschnelligkeit (Einfachreaktion)	System: TDS oder Wiener Testsystem Aufgabe: Aus einer vorgeschriebenen Ausgangsposition soll mit Fuß oder Hand auf einen dargebotenen Einfachreiz (zufällige Zeitspanne zwischen Reizdarbietungen) maximal schnell ein Taster gedrückt werden.
5	Kognitive Schnelligkeit (Match-Test)	System: TDS oder Wiener Testsystem Aufgabe: In dem Test zur Erfassung einer komplexen Handlungsschnelligkeit auf optische Reize ist mit Hand-, Bein- oder kombinierten Hand-Bein-Reaktionen zu reagieren.

Fortsetzung Tab. 2 von S. 20		
6a	Sprungkraft (Squat Jump)	System: Haynl Tappingsoftware Aufgabe: Aus einer 90 Grad-Hocke mit Armen auf dem Rücken so hoch wie möglich Springen, ohne Auftaktbewegung oder Schwungholen durch Kniebeuge und Armeinsatz, Messung der Sprunghöhe durch die Flugzeit auf der Kontaktplatte.
6b	Sprungkraft (Counter-Movement-Jump)	System: Haynl Tappingsoftware Aufgabe: Aus der Grundstellung (Arme werden an die Hüften gelegt und sollen nicht an der Ausholbewegung beteiligt) heraus wird die Sprungbewegung mit dem Ziel ausgeführt, so hoch wie möglich zu springen.

3.3 Blutproben

Den 114 Probanden, die die sportmotorischen Tests durchgeführt haben, wurde an der Sportmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig je 5 mL Blut abgenommen. Aus diesem Blut konnte mit Hilfe eines geeigneten Kits, dem QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland), die DNA extrahiert und für die anschließende Genotypisierung auf eine Konzentration von 10 ng/µL eingestellt werden.

3.4 Genotypisierung

SNPs. Die in der vorliegenden Arbeit genotypisierten Polymorphismen sind Tab. 3 zu entnehmen. Sie wurden gemäß des unten beschriebenen Vorgehens genotypisiert.

Tab. 3: Untersuchte *SNPs*.

Gen	Polymorphismus	Austausch	Konsequenz
<i>ACTN3</i>	SNP rs1815739	C/T	Stopcodon
<i>ACE</i>	Del/Ins	-	Del/Ins eines 287 bp Fragments
<i>PLP1</i>	SNP rs475827	C/T	<i>upstream</i> Variante
<i>CNTF</i>	SNP rs1800169	A/G	Intron Variante
<i>DCDC2</i>	SNP rs793834	C/T	Intron Variante
	SNP rs9460980	A/G	Intron Variante
<i>BDNF</i>	SNP rs6265	A/G	Aminosäureaustausch Val/Met an Position 66 des Proteins
<i>VAMP-1/TAPBPL</i>	SNP rs10492096	C/T	nicht-kodierende Transkript Variante, <i>upstream</i> Variante

Genotypisierung SNPs. Die Genotypisierung der SNPs erfolgte im human-genetischen Labor der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Peter Kovacs am Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum AdipositasErkrankungen mittels dem TaqMan®Genotyping Protokoll (Schleinitz et al., 2011). Die eingesetzten Sonden für die Genotypisierung (40fach konzentriert, inklusive Primern) sowie ein Mastermix (TaqMan® Genotyping Mastermix) wurden von der Firma Applied Biosystems bezogen. Der Mastermix enthält *Taq* Polymerase (AmpliAq Gold® DNA Polymerase UP (Ultra Pure)) sowie Nukleotide (dNTPs) in einem Puffergemisch und muss mit sterilem Wasser auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt werden. Der PCR-Mastermix für die 96-Well Platten wird nach dem in Tab. 4 dargestellten Pipettierschema hergestellt. Zu jeder DNA-Probe (1 µL; c = 10 ng/µL) wird 5 µL Mastermix hinzugegeben. Zusätzlich werden auf jeder Platte 6 Negativkontrollen eingesetzt.

Tab. 4: Pipettierschema für den Genotyping Mastermix.

	1x	100x
TaqMan®Genotyping Mastermix	2,5 µL	250 µL
H₂O (DNase frei)	2,5 µL	250 µL
Sonde (SNP genotyping assay)	0,06 µL	6 µL
DNA	1 µL	

Durch einen *forward* und einen *reverse* Primer wird die betreffende Sequenz amplifiziert, der SNP wird über Farbstoff-markierte Sonden detektiert, die zusätzlich zwischen den Primern binden. Dabei trägt eine Sonde jeweils das eine oder andere Allel komplementär zum DNA Strang. An der 5'-Seite ist die Sonde, die das Allel 1 detektiert, mit dem Fluoreszenzfarbstoff (*reporter dye*) VIC® markiert. Die Sonde für das Allel 2 trägt hier 6 FAM (6' Carboxyfluorescein). Am 3'-Ende der Sonde befindet sich der *nonfluorescent quenscher* (NFQ), der die Energie der Farbstoffe so lange absorbiert wie der *reporter dye* und der NFQ an die Sonde gebunden sind (Förster Resonanz Energy Transfer). Weiterhin ist am 3'-Ende ein *minor groove binder* (MGB) gebunden, dieser legt sich in an die kleine Furche der DNA Helix und stabilisiert so die Sonde an der Template-DNA.

Die Polymerase beginnt mit jedem neuen Zyklus vom Primer ausgehend die Neusynthese eines Stranges und wenn sie auf die Allel-spezifisch gebundene Sonde trifft, wird durch ihre 5'→3'Exonukleaseaktivität der *reporter dye* von der Sonde abgelöst. Nun wird die Energie nicht mehr vom NFQ absorbiert und der Farbstoff kann nachgewiesen werden. Das eingesetzte Thermocyclerprogramm wird in Tab. 5 mit Erläuterungen zu den Programmschritten dargestellt.

Tab. 5: Thermocycler Programm für den TaqMan® Assay.

Temperatur	Dauer [min]	Wiederholungen	Funktion
95 °C	15:00	-	Enzymaktivierung/Denaturierung
95 °C	00:15	40 x	Denaturierung
60 °C	01:00		Anlagerung/Elongation
4 °C	∞	-	Ende

Zur Quantifizierung der Fluoreszenz wurden die Proben an einem ABI PRISM 7500 Sequenzdetektor (Applied Biosystems, Inc. TM) ausgelesen. Die Abb. 3 zeigt den Cluster Plot, der die Aufgliederung der Allele anhand der unterschiedlichen Fluoreszenz von Vic® und FAM TM in Homozygote und Heterozygote darstellt, hier beispielhaft für die Genotypisierung des Polymorphismus im ACTN3-Gen.

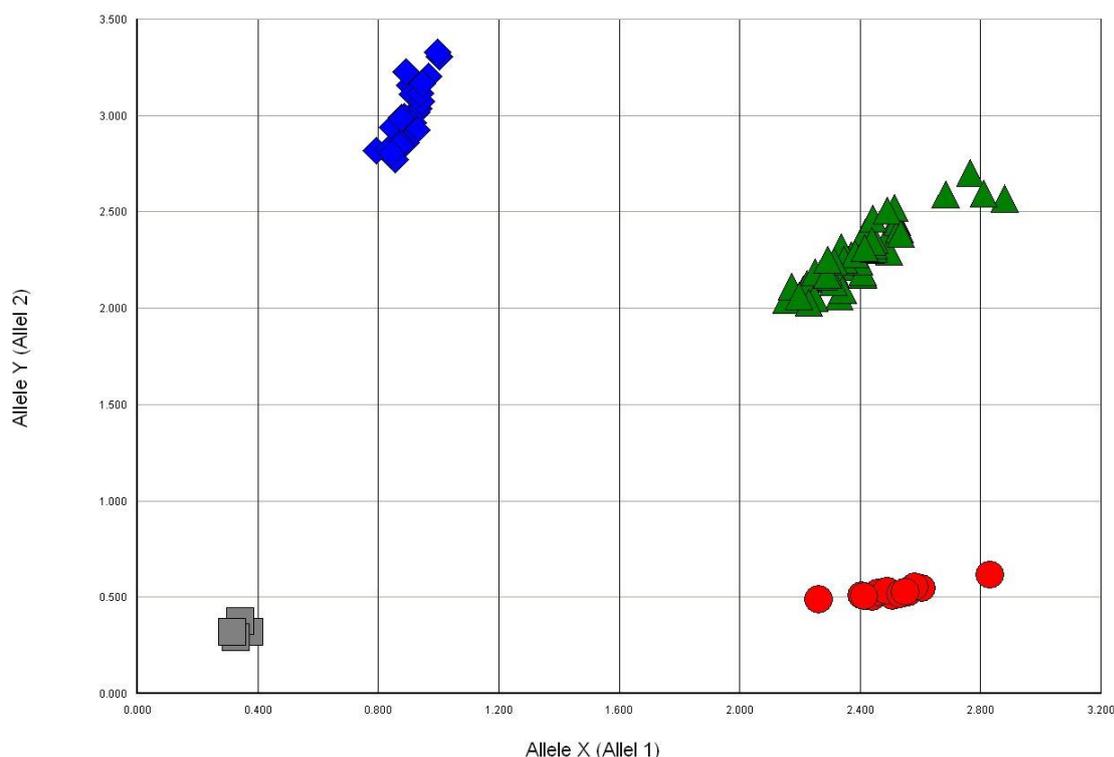


Abb. 3: Cluster-Plot ACTN3-rs1815739 Genotypisierung. Blau: homozygot CC. Rot: homozygot TT. Grün: heterozygot CT. Grau: Negativkontrollen.

Genotypisierung Deletion/ Insertion. Die D und I Allele wurden auf der Basis einer PCR-Amplifikation des entsprechenden Fragments im Intron 16 des ACE Gens mit Hilfe der Auftrennung und Visualisierung durch Gelelektrophorese identifiziert (Lindpainter et al., 1995). Die Zusammensetzung des für die PCR eingesetzten Mastermixes ist Tab. 6 zu entnehmen. Das eingesetzte Primer-Paar zur Amplifizierung der D und I Allele resultiert in einem 319-bp

bzw. 597-bp Fragment (hace3s, 5'GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT3'; hace3as, 5'GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC3').

Tab. 6: Pipettierschema für den Mastermix zur Genotypisierung der Del/Ins. Alle verwendeten Materialien wurden von der Firma Thermo Fisher Scientific bezogen.

	1x
DNA (c = 10 ng/μL)	2 μL
10 x Puffer	2 μL
forward Primer	1 μL
reverse Primer	1 μL
dNTPs (c = 10 mM je Nukleotid)	0,4 μL
Taq-Polymerase	0,1 μL
Co-Solution	4 μL
H₂O	9,5 μL

In 96-Well Platten werden je 2 μL DNA-Probe (10 ng/μL) vorgelegt und 18 μL des Mastermixes hinzugefügt. Das zur Amplifikation eingesetzte Temperaturprogramm ist Tab. 7 zu entnehmen.

Tab. 7: Thermocycler-Programm Del/Ins.

Temperatur	Dauer	Wiederholungen	Funktion
94 °C	03:00 min		Denaturierung
94 °C	00:30 min	35 x	Denaturierung
56 °C	00:45 min		Annealing
72 °C	01:00 min		Verlängerung
72 °C	10:00 min		
15 °C	∞		Ende

Für die Gelelektrophorese wird ein 1,5 %iges Agarosegel hergestellt. Je 7 μL PCR-Produkt, 2 μL Ladepuffer sowie 1 μL GelRed werden vorgelegt und auf das Gel aufgetragen. Zur Bestimmung der Größe der PCR-Produkte wird eine sogenannte DNA-Leiter mit definierten Fragmentgrößen aufgetragen. Es wird eine Spannung von 100 V für 40 min angelegt.

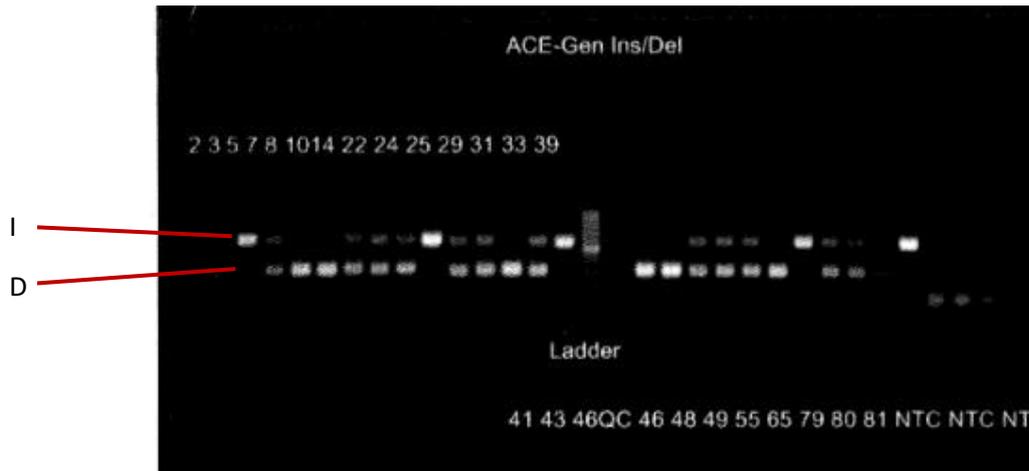


Abb. 4: Bestimmung der ACE Genotypen durch PCR-Amplifikation (DD: homozygot für die Deletion, DI: heterozygot, II: homozygot für die Insertion).

Da die *D* Allele in den Proben bevorzugt amplifiziert werden muss jede Probe mit *DD* Genotyp einer zweiten PCR Amplifikation unter identischen Bedingungen mit einem Primer-Paar unterzogen werden, welches eine Insertions-spezifische Sequenz (*hace5a*, 5'TGGGACCA-CAGCGCCCGCCACTAC3'; *hace5c*, 5'TCGCCAGCCCTCCCAT-GCCCATAA3') erkennt.

Für die Gelelektrophorese wird ein 2 %iges Agarosegel hergestellt. Wiederrum werden je 7 µL PCR-Produkt, 2 µL Ladepuffer sowie 1 µL GelRed vorgelegt und auf das Gel aufgetragen. Zur Bestimmung der Größe der PCR-Produkte wird eine sogenannte DNA-Leiter mit definierten Fragmentgrößen aufgetragen. Es wird eine Spannung von 100 V für 40 min angelegt.

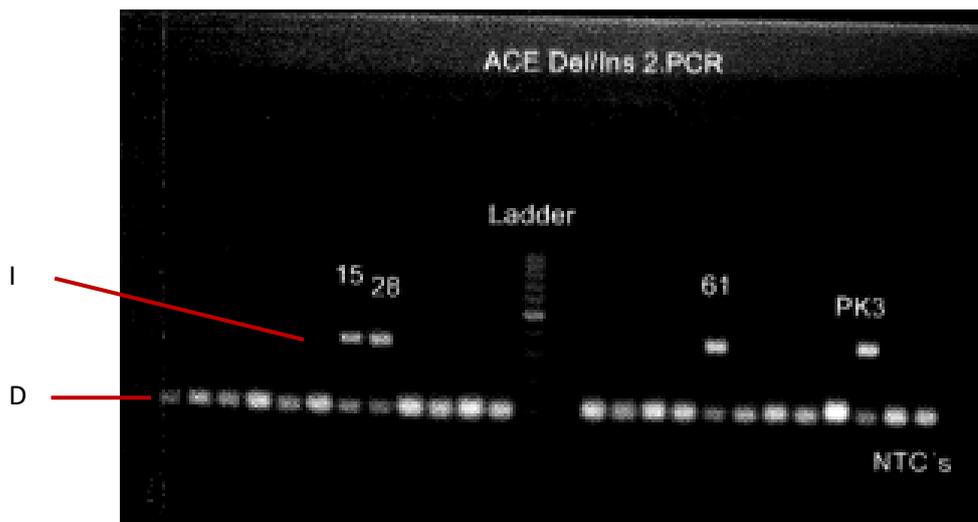


Abb. 5: PCR der DD-Genotypen zur Unterscheidung zwischen DD und DI Genotypen. Die Proben 15, 28 und 61 mussten von DD nach DI korrigiert werden.

3.5 Statistische Auswertungen

Alle Varianten der in Tab. 3 angegebenen Gene wurden auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWG) (<http://www.husdyr.kvl.dk/html/kc/popgen/genetik/applets/kitest.htm>) hin geprüft.

Unter Benutzung der linearen Regressionsanalyse wurde die multivariate lineare Beziehung zwischen Genotyp und den Mittelwerten der einzelnen Parameter der durchgeführten sportmotorischen Tests untersucht. Im additiven Modell wurden Homozygote für das Major Allel (MM), Heterozygote (Mm) und Homozygote für das Minor Allel (mm) in folgende numerische Variablen übertragen: 11 = MM, 12 = Mm und 22 = mm. Das dominante Modell definierte sich als Gegenüberstellung der Genotypgruppen MM + Mm vs. mm. Im rezessiven Modell wurde MM vs. Mm + mm miteinander verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe der Statistik-Software SPSS Version 23 (SPSS, Chicago, USA). Alle Daten wurden ohne Korrektur für multiples Testen angegeben. Entsprechend der Bonferroni Korrektur für *multiple Testen* würde ein Signifikanzniveau von $P \leq 0,004$ für unsere Assoziationsanalysen in den Fall Kontroll-Studien erforderlich sein. Dem zu Folge wurde als nominal signifikant ein P-Wert von $< 0,05$ und $> 0,004$ festgelegt. Alle unabhängigen Testungen wurden auf die Kovariaten Alter, Geschlecht und BMI adjustiert.

4. Ergebnisse

Die Verteilung der Genotypen in der Kohorte befand sich für alle SNPs im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Die entsprechenden p-Werte sind jeweils in den Tabellen der genotypischen Daten angegeben. Eine Übersicht über alle Daten bzgl. der Berechnung von Assoziationen ist im Anhang Tab. 18 zu entnehmen.

4.1 Assoziationsanalysen des R577X Polymorphismus (rs1815739) im ACTN3-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Die Verteilung der Genotypen für rs1815739 sowie nach dem Genotyp aufgeschlüsselte anthropometrische Merkmale der Kohorte sind in folgender Tab. 8 zusammengefasst.

Tab. 8: Genotypische Daten für den SNP rs1815739.

Genotypen	rs1815739			p-Wert
	CC	CT	TT	
Frequenz [%]	28,7	58,4	12,9	*0,579
Alter [Jahre]	23 ± 3	22 ± 3	21 ± 1	-
BMI [kg/m ²]	22,23 ± 1,89	21,88 ± 1,89	23,21 ± 2,33	-
Geschlecht	m = 14 w = 15	m = 27 w = 32	m = 9 w = 4	-
Median der Testzeit beim Ausfallschritt links [ms]	101,52 ± 11,90	104,07 ± 16,22		0,040 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Für den *ACTN3*-SNP konnte im rezessiven Modell eine nominale Assoziation (p-Wert 0,040) mit dem Median der Testzeit beim Ausfallschritt mit links ermittelt werden (vergl. Abb. 6).

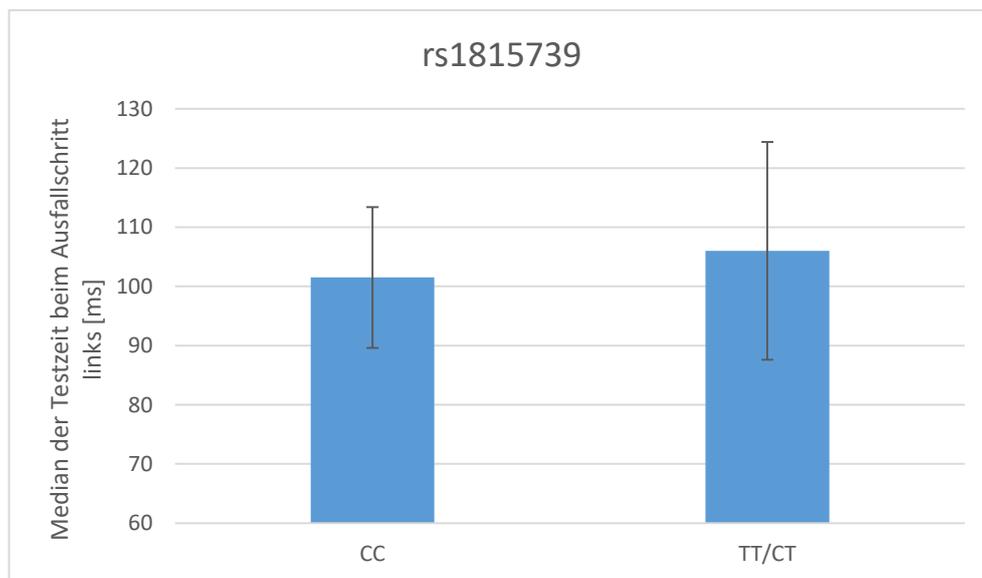


Abb. 6: Assoziation des R577X Polymorphismus in *ACTN3* mit dem Median der Testzeit beim Ausfallschritt links; p=0,040 im rezessiven Modell der Vererbung für CC-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben.

4.2 Assoziationsanalysen des Val66Met Polymorphismus (rs6265) im BDNF-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Die Genotypenverteilung für rs6265 sowie die entsprechenden anthropometrischen Merkmale der Kohorte sind in folgender Tab. 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Genotypische Daten für den SNP Val66Met Polymorphismus (rs6265).

Genotypen	rs6265			p-Wert
	AA	AG	GG	
Frequenz [%]	63,3	32,7	4,0	*0,797
Alter [Jahre]	22 ± 3	22 ± 3	22 ± 1	-
BMI [kg/m ²]	22,23 ± 2,14	22,12 ± 1,88	21,56 ± 1,49	-
Geschlecht	m = 30 w = 34	m = 19 w = 14	m = 2 w = 2	-
Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump [ms]	0,139 ± 0,016	0,144 ± 0,019	0,158 ± 0,041	0,001 (add) 0,008 (dom) 0,030 (rez)
Flugzeit des besten Versuchs beim Drop Jump [ms]	0,346 ± 0,095		0,437 ± 0,115	0,030 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

In allen drei genetischen Modellen (additiv p=0,001, dominant p=0,008 und rezessiv p=0,03) konnte eine nominal signifikante Assoziation für die Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump mit dem *BDNF*-SNP gefunden werden (vergl. Abb. 7) .

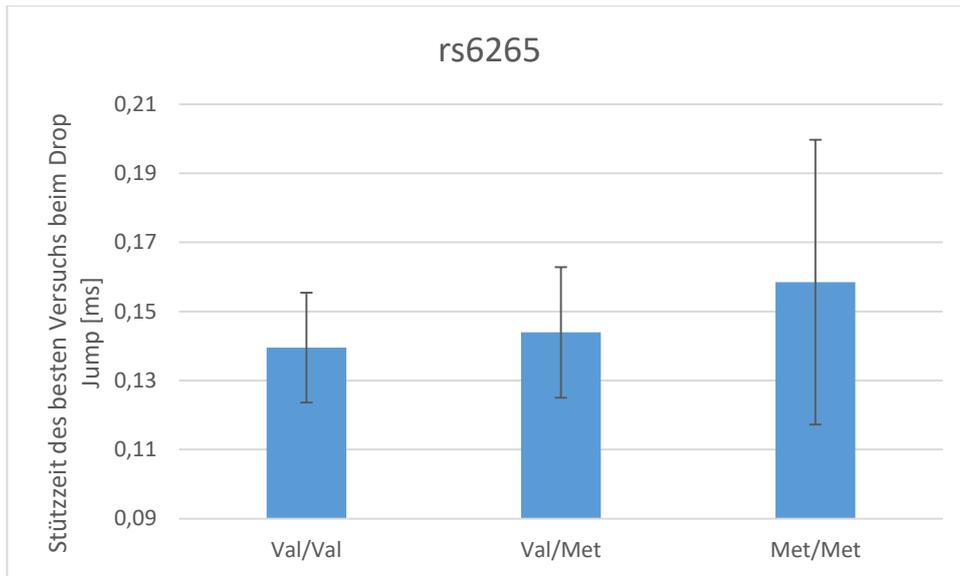


Abb. 7: Assoziation des Val66Met Polymorphismus in *BDNF* mit der Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump; $p=0,001$ im additiven Modell, $p=0,008$ im dominanten Modell, $p=0,03$ im rezessiven Modell der Vererbung für Val/Val-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

Zusätzlich konnte im rezessiven Modell für die Flugzeit des besten Versuchs beim Drop Jump eine nominale Assoziation (p -Wert=0,03) gefunden werden (vergl. Abb. 8).

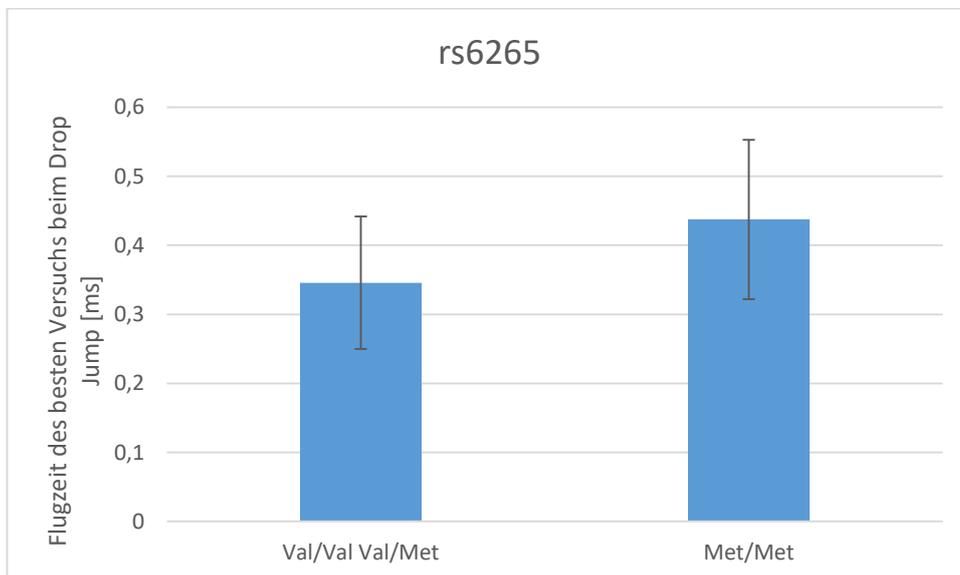


Abb. 8: Assoziation des Val66Met Polymorphismus in *BDNF* mit der Flugzeit des besten Versuchs beim Drop Jump; $p < 0,03$ im rezessiven Modell der Vererbung für Val/Val-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

4.3. Assoziationsanalysen des rs793834 Polymorphismus sowie des rs9460980 Polymorphismus im DCDC2-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

4.3.1 rs793834. Es liegt eine nominale Assoziation zwischen der Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump und dem rs793834 SNP des DCDC2-Gens in allen drei genetischen Modellen vor (add $p=0,009$, dom $p=0,033$, rez $p=0,031$) (vergl. Abb. 9). Die genotypischen Daten für diese Assoziation inklusive der entsprechenden anthropometrischen Merkmale sind Tab. 10 zu entnehmen.

Tab. 10: Genotypische Daten für den SNP rs793834.

rs793834				
Genotypen	CC	CT	TT	p-Wert
Frequenz [%]	61,6	33,3	5,1	*0,783
Alter [Jahre]	22 ± 3	23 ± 3	23 ± 2	-
BMI [kg/m ²]	21,74 ± 1,85	22,76 ± 2,01	23,05 ± 2,71	-
Geschlecht	m = 25 w = 36	m = 22 w = 11	m = 3 w = 2	-
Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump [ms]	0,362 ± 0,097	0,339 ± 0,102	0,264 ± 0,041	0,009 (add) 0,033 (dom) 0,031 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

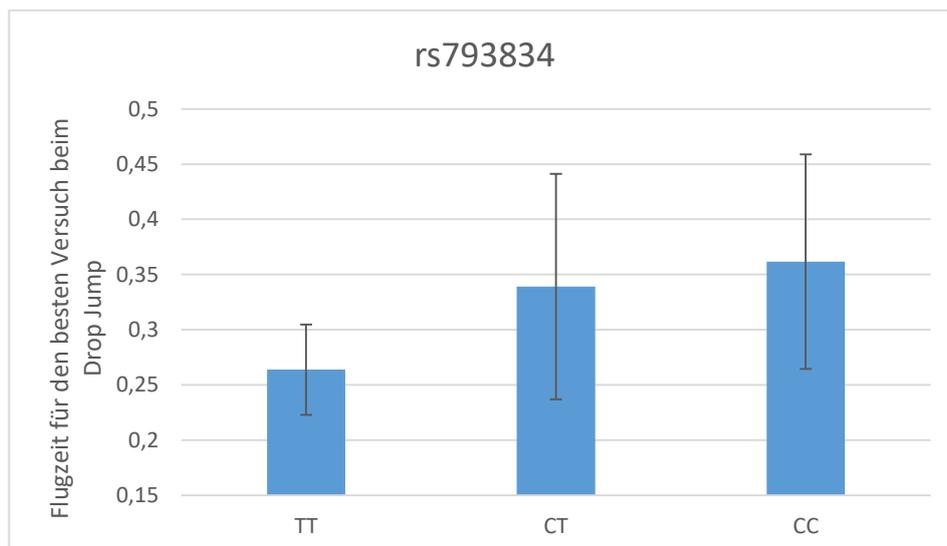


Abb. 9: Assoziation des DCDC2 Polymorphismus rs793834 mit der Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump; $p=0,009$ im additiven Modell, $p=0,033$ im dominanten Modell, $p=0,031$ im rezessiven Modell der Vererbung für CC-Träger (adjustiert auf Alter BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben.

Die genotypischen Daten des SNPs rs793834 für die Assoziation mit dem Median der Flugzeit im Counter Movement Jump sowie die entsprechenden anthropometrischen Merkmale sind in der folgenden Tab. 11 zusammengefasst. Dabei unterschieden sich die Angaben bezüglich Frequenz, Alter, BMI und Probandenzahl von denen in Tab.10, da der Counter Movement Jump erst im Laufe des Testverfahrens hinzugenommen wurde. Gleiches gilt für den anschließend diskutierten Squat Jump.

Tab. 11: Genotypische Daten für den *DCDC2*-Polymorphismus rs793834.

Genotypen	rs793834			p-Wert
	CC	CT	TT	
Frequenz [%]	58,5	35,8	5,7	*0,764
Alter [Jahre]	22 ± 3	24 ± 4	23 ± 2	-
BMI [kg/m ²]	21,28 ± 1,81	22,71 ± 1,76	23,33 ± 3,09	-
Geschlecht	m = 12 w = 19	m = 14 w = 5	m = 3 w = -	-
Median der Flugzeit im Counter Movement Jump [ms]	568,77 ± 57,671	570,74 ± 65,965	606,67 ± 17,039	0,015 (add) 0,004 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Bezüglich der Assoziation zwischen dem Median der Flugzeit im Counter Movement Jump sowie dem rs793834 Polymorphismus im *DCDC2*-Gen konnten sowohl im additiven ($p=0,015$) als auch im rezessiven Modell ($p=0,004$) eine nominale Assoziation gefunden werden (vergl. Abb. 10).

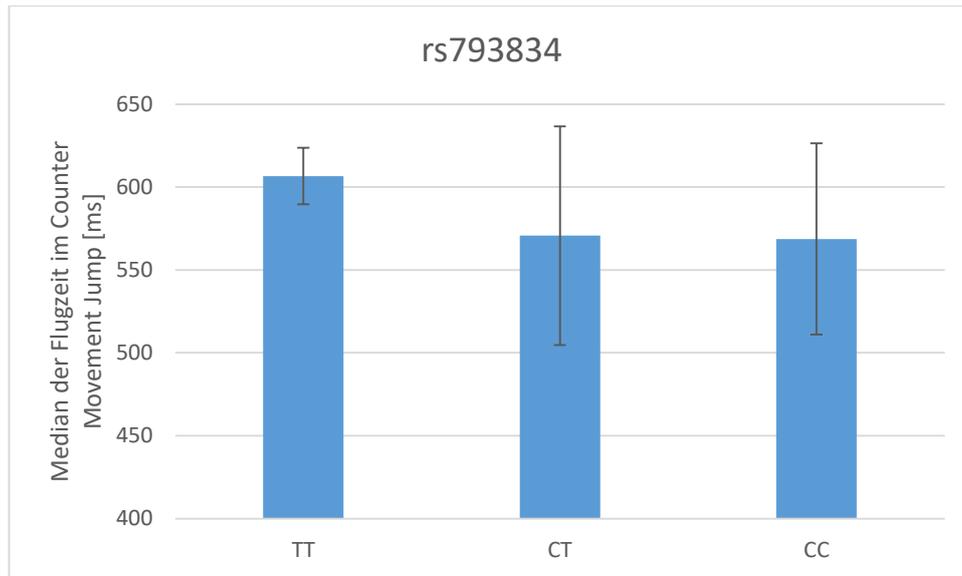


Abb. 10: Assoziation des *DCDC2*-Polymorphismus rs793834 mit dem Median der Flugzeit im Counter Movement Jump; $p=0,015$ im additiven Modell, $p=0,004$ im rezessiven Modell der Vererbung für TT-Träger (adjustiert auf Alter BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

Auch konnte eine nominale Assoziation zwischen dem Median der Flugzeit beim Squat Jump sowie dem rs793834 SNP des *DCDC2*-Gens im additiven ($p=0,035$) sowie im rezessiven ($p=0,020$) Modell gefunden werden. Die genotypischen Daten zusammen mit den entsprechenden anthropometrischen Merkmalen hierzu sind wiederum in Tab. 12. abgebildet (s. Anm. oben).

Tab. 12: Genotypische Daten für den SNP rs793834.

Genotypen	rs793834			p-Wert
	CC	CT	TT	
Frequenz [%]	59,2	35,2	5,6	*0,768
Alter [Jahre]	22 \pm 3	24 \pm 3	24 \pm 2	-
BMI [kg/m²]	21,43 \pm 1,97	22,71 \pm 1,76	23,33 \pm 3,09	-
Geschlecht	m = 12 w = 20	m = 14 w = 5	m = 3 w = 0	-
Median der Flugzeit beim Squat Jump [ms]	507,28 \pm 52,80	514,95 \pm 52,84	539,00 \pm 14,18	0,004 (add)

Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

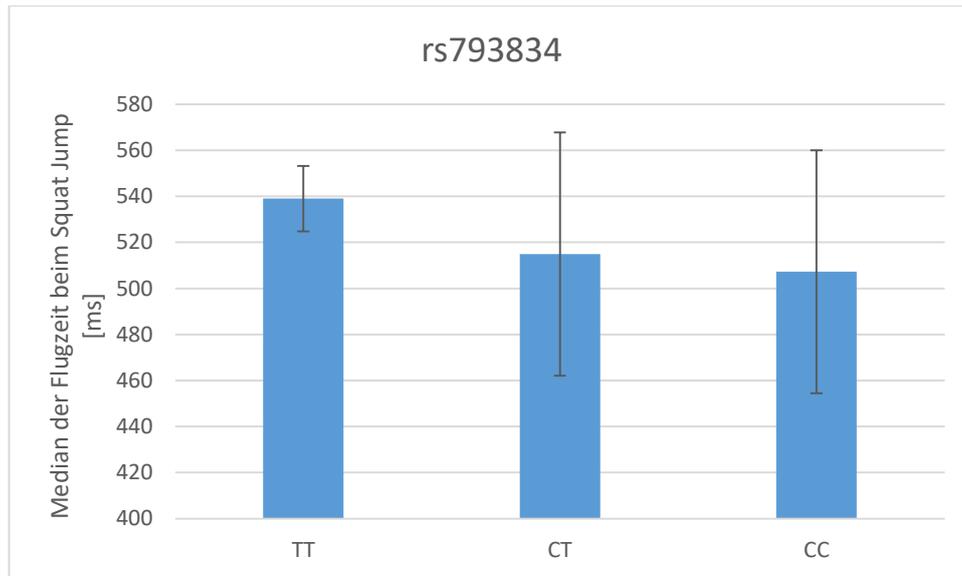


Abb. 11: Assoziation des *DCDC2* Polymorphismus rs793834 mit dem Median der Flugzeit beim Squat Jump; $p=0,015$ im additiven Modell, $p=0,004$ im rezessiven Modell der Vererbung für TT-Träger (adjustiert auf Alter BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

rs9460980. Tab. 13 zeigt zusammenfassend die genotypischen Daten mit den entsprechenden anthropometrischen Daten des SNPs rs9460980 für die Assoziationsanalysen mit den sportmotorischen Tests.

Tab. 13: Genotypische Daten für den SNP rs9460980.

rs9460980				
Genotypen	AA	AG	GG	p-Wert
Frequenz [%]	40,4	49,5	10,1	*0,651
Alter [Jahre]	22 \pm 2	23 \pm 3	21 \pm 2	-
BMI [kg/m ²]	21,79 \pm 1,94	22,24 \pm 2,01	22,84 \pm 1,96	-
Geschlecht	m = 15 w = 25	m = 27 w = 22	m = 6 w = 4	-
Median der Testzeit beim Matchtest bezogen auf die komplexe Reaktion [ms]	0,715 \pm 0,066	0,738 \pm 0,102	0,777 \pm 0,069	0,030 (add) 0,042 (rez)
Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump [ms]	0,356 \pm 0,094		0,295 \pm 0,116	0,020 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Variante rs9469980 auf den Median der Testzeit beim Matchtest bezüglich der komplexen Reaktion konnten sowohl im additiven ($p=0,030$) als auch im rezessiven Modell ($p=0,042$) nominale Assoziationen festgestellt werden (vergl. Abb. 12).

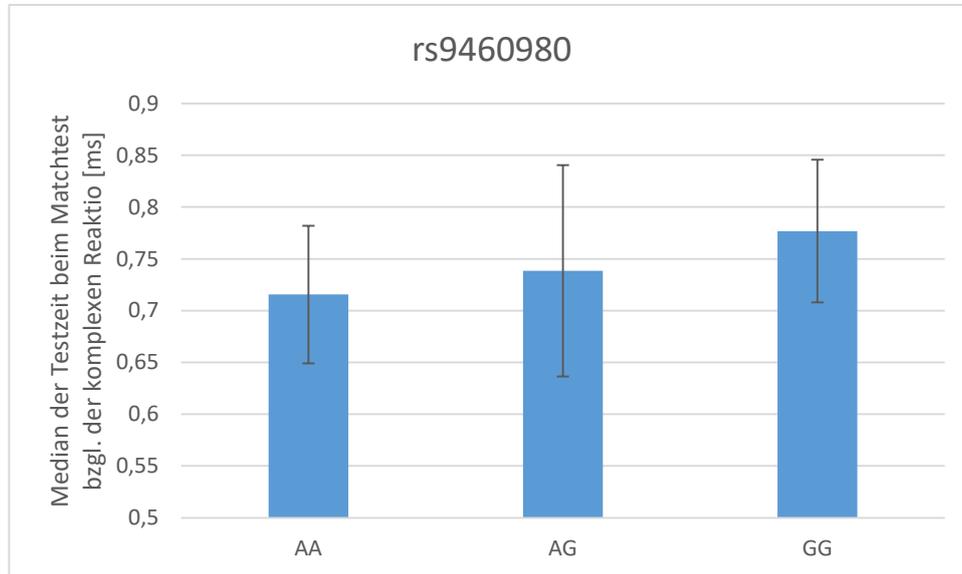


Abb. 12: Assoziation des rs9460980 Polymorphismus mit dem Median der Testzeit beim Matchtest bezogen auf die komplexe Reaktion; $p=0,030$ im additive Modell, $p=0,042$ im rezessiven Modell der Vererbung für AA-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

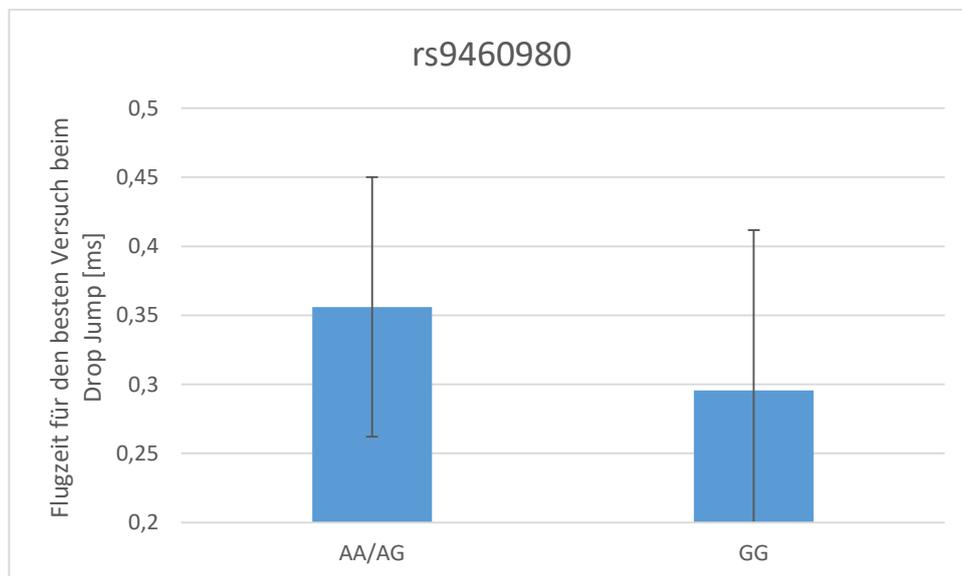


Abb. 13: Assoziation des rs9460980 Polymorphismus mit der Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump; $p=0,020$ im rezessiven Modell der Vererbung für AA/AG-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

Des Weiteren konnte bezüglich des Einflusses der Variante rs9460980 eine nominale Assoziation im rezessiven Modell ($p=0,020$) mit der Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump festgestellt werden (vergl. Abb. 13).

4.4 Assoziationsanalysen des rs475827 Polymorphismus im PLP1-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Die Ergebnisse für die Assoziationsanalyse sowie die genotypischen Daten des SNPs rs475827 sind in folgender Tab. 14 zusammengefasst:

Tab. 14: Genotypische Daten für den SNP *rs475827*.

Genotypen	rs475827			p-Wert
	TT	CT	CC	
Frequenz [%]	65,7	19,2	15,1	*0,752
Alter [Jahre]	22 ± 3	22 ± 3	23 ± 2	-
BMI [kg/m ²]	22,33 ± 1,981	21,09 ± 2,083	22,51 ± 1,502	-
Geschlecht	m = 37 w = 28	m = - w = 19	m = 11 w = 4	-
Median der Testzeit beim Matchtest bezogen auf die komplexe Reaktion [ms]	0,7315 ± 0,075		0,704 ± 0,098	0,042 (rez)
Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump [ms]	0,144 ± 0,018	0,138 ± 0,022	0,134 ± 0,012	0,033 (add) 0,049 (dom)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Es konnte ein Einfluss der Variante rs475827 auf den Median der Testzeit beim Matchtest bezogen auf die komplexe Reaktion im rezessiven Modell ($p=0,042$, nominale Assoziation) festgestellt werden (vergl. Abb. 14).

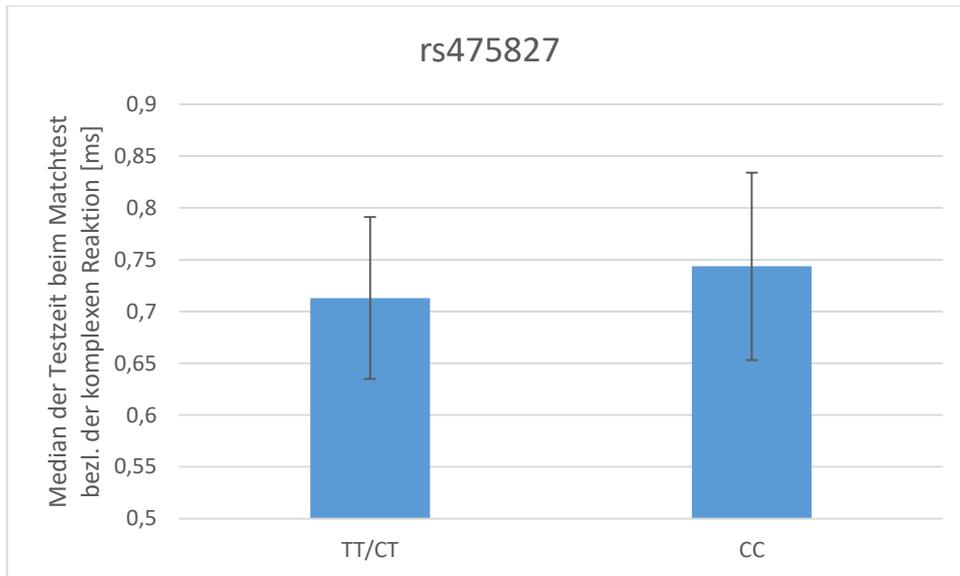


Abb. 14: Assoziation des rs475827 Polymorphismus mit dem Median der Testzeit beim Matchtest bezogen auf die komplexe Reaktion; $p=0,042$ im rezessiven Modell der Vererbung für TT/CT-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

Des Weiteren konnte eine nominale Assoziation zwischen dieser genetischen Variante (rs475827) des PLP1-Gens und der Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump sowohl im additiven ($p=0,033$) als auch im dominanten Modell ($p=0,049$) ermittelt werden.

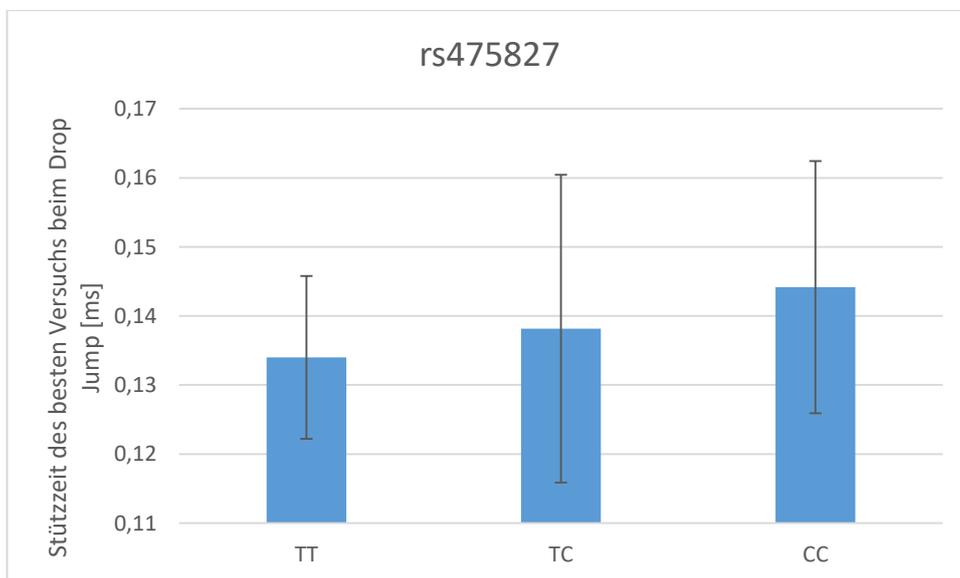


Abb. 15: Assoziation des rs475827 Polymorphismus mit der Stützzeit des besten Versuchs beim Dropjump; $p=0,033$ im additiven Modell, $p=0,049$ im dominanten Modell der Vererbung für TT bzw. TT/TC-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

4.5 Assoziationsanalysen des 287 bp Del/Ins Polymorphismus (Del/Ins) im ACE Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Die genotypischen Daten des Del/Ins-Polymorphismus sowie die anthropometrischen Daten sind in folgender Tab. 15 zusammengefasst.

Tab. 15: Genotypische Daten für den Del/Ins Polymorphismus im ACE-Gen.

Del/Ins 287 bp Fragment				
Genotypen	Ins/Ins	Del/Ins	Del/Del	p-Wert
Frequenz [%]	28,4	54,9	16,7	*0,559
Alter [Jahre]	23 ± 3	22 ± 3	22 ± 3	-
BMI [kg/m ²]	22,43 ± 1,98	21,90 ± 1,82	22,38 ± 2,46	-
Geschlecht	m = 15 w = 14	m = 29 w = 27	m = 7 w = 10	-
Maximale Tappingfrequenz [Hz]	12,231 ± 1,153		12,027 ± 0,784	0,031 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *p-Wert für Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Es konnte eine nominale Assoziation zwischen dieser genetischen Variante des ACE-Gens und der maximalen Tappingfrequenz beim Tapping im rezessiven Modell festgestellt werden ($p=0,031$).

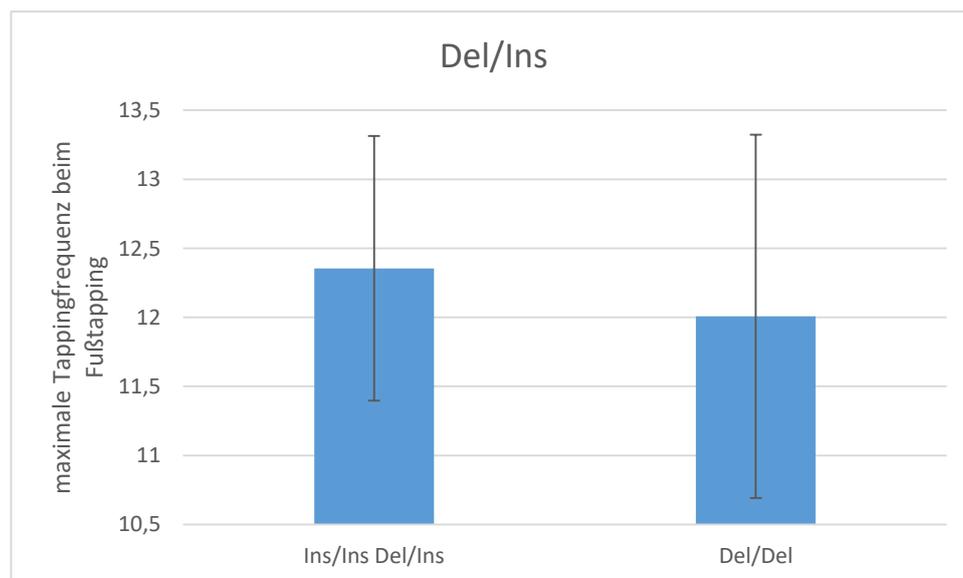


Abb. 16: Assoziation des ACE-Del/Ins-Polymorphismus mit der maximalen Tappingfrequenz beim Fußstapping; $p=0,031$ im rezessiven Modell der Vererbung für Del/Del-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben.

4.6 Assoziationsanalysen des rs10492096 Polymorphismus im VAMP-1/TAPBPL-Genlocus mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Die Ergebnisse für die Assoziationsanalyse sowie die genotypischen Daten des SNPs rs10492096 sind in folgender Tab. 16 zusammengefasst:

Tab. 16: Genotypische Daten für den SNP rs10492096.

rs10492096				
Genotypen	CC	CT	TT	p-Wert
Frequenz [%]	71,3	24,7	4,0	*0,837
Alter [Jahre]	22 ± 3	22 ± 2	20 ± 1	-
BMI [kg/m ²]	22,15 ± 1,935	22,35 ± 2,119	20,15 ± 1,170	-
Geschlecht	m = 37 w = 35	m = 13 w = 12	m = 1 w = 3	-
Flugzeit des besten Versuchs beim Drop Jump [ms]	0,339 ± 0,093		0,436 ± 0,109	0,038 (rez)

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; m – Männer, w – Frauen; *Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Im rezessiven Modell zeigt sich eine nominale Assoziation ($p=0,038$) zwischen der genetischen Variante in der Nähe des VAMP-1-Gens (rs10492096) sowie der Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump (vergl. Abb. 17).

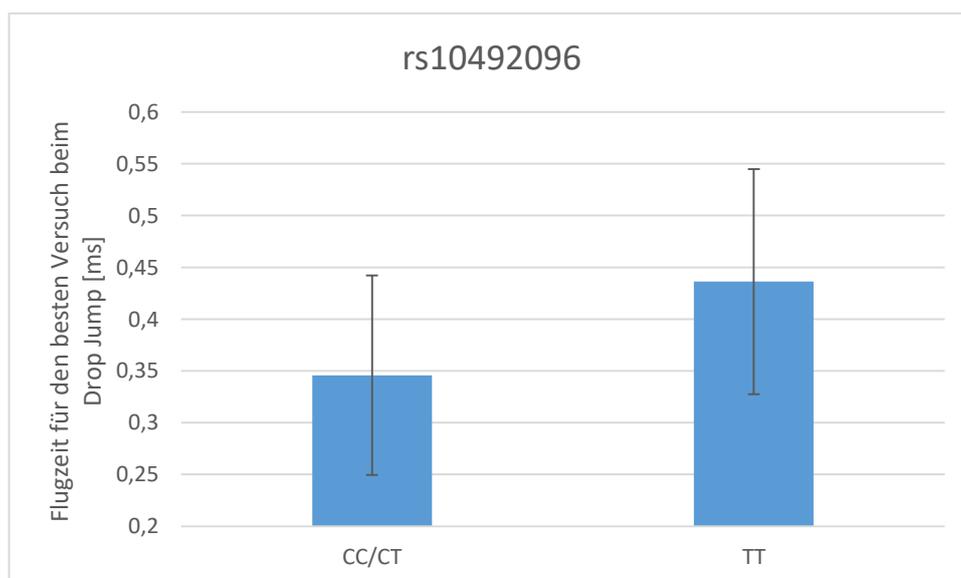


Abb. 17: Assoziation des rs10492096 Polymorphismus mit der Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump; $p=0,038$ im rezessiven Modell der Vererbung für TT-Träger (adjustiert auf Alter, BMI, Geschlecht). Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben.

4.7 Assoziationsanalysen des rs1800169 Polymorphismus im CNTF-Gen mit quantitativen Merkmalen der elementaren motorischen Schnelligkeit

Für das CNTF-Gen konnte in keinem der drei genetischen Modelle eine Assoziation zwischen der Genotypverteilung bzw. dem SNP rs1800169 und den Schnelligkeitsparametern in den sportmotorischen Parametern gefunden werden.

5. Diskussion

Die elementare motorische Schnelligkeit wird durch verschiedene Prädiktoren beeinflusst. Dabei wird vermutet, dass insbesondere auch genetische Faktoren bei dieser sportmotorischen Fähigkeit eine übergeordnete Rolle einnehmen (van der Aa et al., 2010, Mutikainen et al., 2009, Fagard et al., 1991). In der hier vorliegenden Studie wurde demzufolge der Beitrag von interindividuellen Variationen in sieben Kandidatengenen (8 Polymorphismen) untersucht, die vermutlich einen Einfluss auf die elementare motorische Schnelligkeit ausüben. Das Ziel war es, herauszufinden, ob Unterschiede bezüglich der Polymorphismen in den Kandidatengenen hinsichtlich des Ausprägungsgrades der individuellen elementaren Schnelligkeit bestehen. Außerdem sollte durch die deskriptive Vorgehensweise die Schnellkraft vom Theoriemodell der elementaren motorischen Schnelligkeit abgegrenzt werden können. Durch die Hinzunahme der sportmotorischen Tests Squat Jump, Counter Movement Jump sowie durch die Messung der Flugzeit beim Drop Jump wurden dabei Parameter für die Schnellkraft ermittelt um diese deskriptive Vorgehensweise ermöglichen zu können. Die Kandidatengene wurden aufgrund ihrer physiologischen Bedeutung für die Generierung von schnellen Bewegungen/Reaktionen, oder aufgrund von bereits bekannten Assoziationen ausgewählt. Insgesamt wurden 8 SNPs und 16 sportmotorische Parameter untersucht. Dabei konnten insgesamt 12 Assoziationen gefunden werden, die zwar einer Bonferroni-Korrektur auf multiples Testen nicht widerstehen konnten, jedoch nominal signifikant sind ($p < 0,05$). Auffallend dabei ist, dass eine Vielzahl der gefundenen Assoziationen für Schnellkraftparameter gefunden werden konnten. Dies deutet darauf hin, dass die ausgewählten Kandidatengene tendenziell eher die Schnellkraft determinieren. In weiteren Arbeiten müsste somit die Auswahl der Kandidatengene überprüft und ggf. erweitert werden. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das DCDC2-Gen das vielversprechendste Gen zur Erklärung unterschiedlicher Leistungen in den sportmotorischen Schnelligkeitstests ist. Unterstützt wird diese These zum einen durch die Ergebnisse einer Assoziationsstudie, die Hinweise auf den Einfluss der Varianten rs793834 und rs9460980 bezogen auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit lieferte (Luciano et al., 2011), zum anderen durch die gefundene Assoziation zwischen der rs793834 Variante und dem

reduzierten Volumen an weißer Substanz in der linken temporoparietalen Partie, sowie einem dickeren Kortex im linken Gyrus supramarginalis und im lateralen occipital Kortex (Darki et al., 2014). Dies ist insbesondere bezgl. der Fragestellung interessant, ob ähnliche Effekte in Gehirnregionen beeinflusst werden, denen ein hoher Einfluss auf die elementare motorische Schnelligkeit zugeschrieben wird (Wenzel et al., 2013).

rs1815739 in ACTN3. Das α -Actinin-3 wird spezifisch in *fast-twitch* Muskelfasern exprimiert (Yang et al., 2003). Diese sind für die Generierung von Kraft bei hohen Geschwindigkeiten verantwortlich. In den fast-twitch Muskelfasern sind sie die Hauptkomponenten der Z-Linie und verknüpfen Aktinfilamente miteinander. Wahrscheinlich üben sie statische Funktionen zur Aufrechterhaltung der geordneten myofibrillären Bereiche aus und spielen eine Rolle bei der regulatorischen Funktion zur Koordinierung der Kontraktion von Myofibrillen (Blanchard et al., 1989, Mills et al., 2001). In dieser Studie konnte eine nominale Assoziation zwischen CC-Trägern - in der Literatur häufig als RR bezeichnet (TT als XX) - der Genvariante rs1815739 im *ACTN3*-Gen, mit einer erhöhten Schnelligkeitsleistung bezüglich des Medians der Testzeit beim Ausfallschritt mit links im rezessiven Modell gefunden werden. Dieser SNP im Codon 577 führt zu einem vorzeitigen Stopcodon bei Trägern des T-Allels und somit zu einer verkürzten Variante des ACTN3 Proteins. Ein Großteil der bisher bekannten Studien konnte eine Assoziation zwischen dem R-Allel und einer erhöhten Schnelligkeitsleistung bei komplexen Abläufen (z.B. 100 m Sprint) feststellen (Bouchard, 2011). Untersuchungen zum Einfluss auf elementare Schnelligkeitsleistungen wie Einfachreaktionen fehlen. Die funktionale Grundlage für diesen Vorteil bezieht sich vermutlich auf die Tatsache, dass α -Actinin-3 die überwiegend vorkommende Isoform für schnelle Fasern sowohl in Mäusen als auch im Menschen ist (Mills et al., 2001) und zu einer größeren Kapazität für die Adsorption oder Transmission von Kraft an der Z-Linie während schnellen Kontraktionen führt. Da dem ACTN3-Gen überwiegend ein Einfluss auf die Schnellkraftkomponente zugeschrieben wird, die elementare motorische Schnelligkeit jedoch möglichst losgelöst von Kraft betrachtet werden soll, erhofften wir uns neue Erkenntnisse bezüglich dieser Hypothese gewinnen zu können. Gefunden werden konnte eine nominale Assoziation zum Median der Testzeit beim Ausfallschritt mit links. Dieser Parameter wird der willkürlich initiierbaren Schnelligkeitsform der elementaren motorischen Schnelligkeit zugeordnet. Die gefundenen Ergebnisse geben somit noch keine ausreichenden Hinweise dahingehend, die elementare motorische Schnelligkeit tatsächlich losgelöst von Kraft bzw. Schnellkraft betrachten zu können, da Assoziationen zu beiden Komponenten vorliegen. Jedoch könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass der Ausfallschritt eine nicht zu vernachlässigende Schnellkraftkomponente enthält.

rs6265 in BDNF. Dieser SNP im BDNF-Gen führt zu einem Austausch der Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) an Position 66 des Proteins. Es konnte gezeigt werden, dass

Träger mit einem Methionin-Allel einen signifikanten Zuwachs bezüglich der intrinsischen Motivation während einer Bewegung zeigten (Hooper et al., 2014). Für diesen SNP konnte in allen drei genetischen Modellen eine nominale Assoziation für Val/Val-Träger mit einer kurzen Stützzeit (schneller Dehnungs-Verkürzungszyklus) beim besten Versuch des Drop Jumps gefunden werden. Eine kurze Stützzeit dient als Parameter für eine hohe azyklische reaktive elementare Schnelligkeit. Auch konnte eine Assoziation zwischen dem Met/Met-Polymorphismus sowie einer längeren Flugzeit beim besten Versuch des Drop Jumps im rezessiven Modell ermittelt werden. Die Flugzeit beim Drop Jump wiederum ist ein Parameter mit hohem Bezug zum Schnellkraft. Somit hätte man eine Abgrenzung der Schnellkraft zu elementaren motorischen Schnelligkeit ermittelt. Kritisch zu hinterfragen ist dabei jedoch die unterschiedliche Durchführung des Tests seitens der Teilnehmer. So können sich manche der Teilnehmer auf eine möglichst kurze Stützzeit fokussiert haben, dies würde auf Kosten einer reduzierten Flugzeit beim Drop Jump gehen. Andere Teilnehmer hingegen fokussierten sich vermehrt auf eine möglichst hohe Flughöhe. Um diese zu erreichen gingen sie beim Berühren der Testplatte etwas mehr in die Hocke, was zu einer höheren Stützzeit führte. Begünstigt wurde diese möglicherweise unterschiedliche Durchführung durch den Personalwechsel der Betreuer bei den Sporttests. Die Aussagekraft der Assoziation dieser Genvariante bezogen auf die elementare motorische Schnelligkeit sowie seine Abgrenzung zur Schnellkraft sind demzufolge kritisch zu sehen.

rs793834 in DCDC2. Dem DCDC2-Protein wird eine bedeutende Rolle bei der neuronalen Migration sowie beim Wachstum von Axonen zugeschrieben (Meng et al., 2005). Dies ist insbesondere mit Blick auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als wichtiger Einflussfaktor auf die elementare motorische Schnelligkeit von Bedeutung. Bei den Assoziationsanalysen konnte eine nominale Assoziation für das T-Allel mit einem höheren Mittelwert des Medians der Flugzeit im Counter Movement Jump im additiven sowie im rezessiven Modell der Vererbung gefunden werden. Der Counter Movement Jump wird klar der Schnellkraft zugeordnet. Des Weiteren zeigten Träger des T-Allels einen höheren Mittelwert für den Median der Flugzeit beim Squat Jump, ebenfalls einem Parameter für Schnellkraft. Allerdings konnte auch eine nominale Assoziation zwischen einer höheren Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump (Schnellkraftparameter) und dem C-Allel gefunden werden. Hier ist wiederum der Drop Jump Test kritisch hinsichtlich der korrekten Durchführung zu hinterfragen. In einer GWAS bezüglich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konnte eine Assoziation zwischen diesem SNP (p -Wert $2,85E-06$) und der Reaktionszeit beim *2-choice* Test gefunden werden (Luciano et al., 2011). Dadurch erhofften wir uns Assoziationen zur Reaktionsschnelligkeit und zur kognitiven Schnelligkeit, sprich zu Formen der elementaren motorischen Schnelligkeit. Interessanterweise konnten jedoch nur Assoziationen zu Schnellkraftparametern gefunden werden, jedoch nicht zu elementaren

Schnelligkeitsformen. Des Weiteren konnte auf funktionaler Ebene gefunden werden, dass Träger des T-Allels signifikant weniger Volumen an weißer Substanz in der linken temporoparietalen Partie, sowie einen dickeren Kortex im linken Gyrus supramarginalis und im lateralen occipital Kortex aufweisen (Darki et al., 2014). Interessant wäre es dabei herauszufinden, ob dieser SNP zu ähnlichen strukturellen Veränderungen in den Gehirnregionen führt, denen eine Bedeutung für die Generierung von schnellen Bewegungen zugeschrieben wird (anterior cerebellum).

rs9460980 in DCDC2. Homozygote Träger des A-Allels der Variante rs9460980 des DCDC2-Gens zeigten eine kürzere Testzeit bezogen auf den Median bei der komplexen Reaktion im Matchtest. Dies ist ein Parameter für die kognitive komplexe Schnelligkeit. Des Weiteren konnte eine nominale Assoziation für das A-Allel mit einer längeren Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump gefunden werden, einem Parameter für die Schnellkraft. Diese widersprüchliche Aussage lässt verschiedene Schlussfolgerungen zu. Zum einen könnte dieser SNP nicht dazu geeignet sein, die elementare motorische Schnelligkeit von der Schnellkraft abgrenzen zu können, zum anderen ist wiederum der Drop Jump kritisch bzgl. Ausführung und Zuverlässigkeit zu sehen. Dies war vor Beginn der Studie nicht klar, da erst im Rahmen eines weiteren Projektes Reliabilität und Validität der Tests aufgeklärt werden sollten.

rs475827 in PLP1. Das Proteolipid-Protein 1 ist das auf die Masse bezogen am häufigsten vorkommende Transmembranprotein in der Myelinscheide. Der Grad der Myelinisierung erlaubt dabei eine Abstufung der Nervenleitgeschwindigkeit. Da die Nervenleitgeschwindigkeit einen wichtigen Einflussfaktor auf die elementare motorische Schnelligkeit (insbesondere der Reaktionsschnelligkeit und der kognitiven Schnelligkeit) darstellt, wurde dieser SNP für diese Assoziationsstudie ausgewählt. Dabei konnte eine nominale Assoziation für das C-Allel dieser Variante mit dem Mittelwert der komplexen Reaktion beim Matchtest, einem Parameter für die kognitive Schnelligkeit, im rezessiven Modell gefunden werden. Die weiterhin gefundene Assoziation im additiven sowie im dominanten Modell mit der Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump, ebenfalls einem Parameter für die reaktive Schnelligkeit, ist jedoch kritisch zu sehen. Nichtsdestotrotz könnten die gefundenen Assoziationen den hohen Einfluss der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf die elementare motorische Schnelligkeit stützen.

Del/Ins in ACE. Das ACE-Gen enthält einen Polymorphismus, der aus der Deletion (D) oder Insertion (I) eines 287 bp Fragmentes in Intron 16 besteht. Neben dem *ACTN3*-SNP gehört dieser Polymorphismus zu den am häufigsten mit sportmotorischen Fähigkeiten in Verbindung gebrachten Markern. In Trainingsstudien wurden das I-Allel mit einer größeren Verbesserung hinsichtlich der Ausdauerleistungen der Sportler assoziiert (Montgomery et al., 1998), die

D-Allel-Träger konnten einen größeren Kraftzuwachs im Quadrizepts-Muskel aufweisen (Folland et al., 2000). In der hier vorliegenden Studie konnte eine nominale Assoziation im rezessiven Modell zwischen einer höheren maximalen Tappingfrequenz und dem I-Allel gefunden werden. Dies ist ein Parameter für die zyklische elementare motorische Schnelligkeit. Der hier untersuchte Phänotyp, die elementare motorische Schnelligkeit, grenzt sich, verglichen mit den Phänotypen der Literatur, sowohl von der Kraft als auch von der Ausdauer ab. Da diese beiden sportmotorischen Fähigkeiten durch unterschiedliche biologische Mechanismen beeinflusst werden, erhofften wir uns dahingehend neue Erkenntnisse hinsichtlich des Charakters der elementaren motorischen Schnelligkeit bekommen zu können. Die Befunde könnten darauf hindeuten, dass Kraft von Schnelligkeit zu unterscheiden ist, da sie mit unterschiedliche genetische Varianten assoziieren. Diese Erkenntnis würde das Konstrukt der elementaren motorischen Schnelligkeit stützen, die losgelöst von Kraftkomponenten betrachtet wird. Jedoch würden die Ergebnisse einen Bezug der elementaren motorischen Schnelligkeit zur Ausdauer nahelegen, was jedoch aufgrund der unterschiedlich beanspruchten biologischen Systeme sehr unwahrscheinlich ist. Zudem sind diese Ergebnisse, sowie die daraus abgeleitete Aussage, aufgrund der geringen statistischen Power kritisch zu sehen.

rs10492096 in der Nähe von VAMP-1. Dieses Gen wurde aufgrund seiner Rolle bei der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin und der damit verbundenen Erregungsweiterleitung in der motorischen Endplatte von Nervenzellen ausgewählt (Archer et al., 1990). Der Nervenleitgeschwindigkeit wird ein großer Einfluss auf die Generierung von schnellen Bewegungen sowie kurzen Reaktionszeiten zugeschrieben (Vernon et al., 1992). Auf der Basis dieser Kenntnisse wurde dieses Gen in den Kandidatengen-Pool aufgenommen. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch nur eine nominale Assoziation für das T-Allel mit einer längeren Flugzeit für den besten Versuch beim Drop Jump, einem Schnellkraftparameter, gezeigt werden. Assoziationen zur reaktiven Schnelligkeit (z.B. Einfachreaktion) konnten jedoch nicht gefunden werden.

Limitierung der Studie.

Ein wichtiger Limitierungsfaktor dieser Studie ist die geringe Probandenzahl und die damit einhergehende geringe statistische Power der durchgeführten Analysen. Diese hat zur Folge, dass kleine genetische Effekte möglicherweise nicht detektiert werden konnten. Aber auch das Assoziationen aufgedeckt wurden, obwohl diese in Wirklichkeit nicht vorhanden sind. Gezeigte Signifikanzen werden als nominal ($p < 0,05$) beschrieben, da auf Grund der Anzahl der statistischen Tests kein SNP die Bonferroni Korrektur überstehen würde.

Bei der Diagnostik ist zu beachten, dass die Bewegung deutlich von Kraft abgegrenzt werden sollte um sicherzustellen dass nicht Schnellkraft, sondern motorische Schnelligkeit gemessen wird. Allerdings ist es in der Praxis schwer, die Kraftkomponente zu separieren, da Kraft die Basis für fast jede motorische Bewegung darstellt. Die in dieser Arbeit eingesetzten motorischen Tests versuchen dies weitgehend zu realisieren. Jedoch sind Reliabilität und Validität dieser Tests noch nicht abschließend geklärt. Dies war Aufgabe eines anderen Arbeitspakets, wurde jedoch bei Beendigung dieser Arbeit noch nicht bearbeitet.

Hervorzuheben ist allerdings, dass dies die erste Studie ist, die sich mit dem genetischen Hintergrund des Phänotyps der elementaren motorischen Schnelligkeit beschäftigt und dass die definierte Testbatterie diesen Phänotypen besser beschreibt bzw. erfasst als dies bisher der Fall war.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. med.

Assoziationsstudie zur genetischen Determiniertheit von elementarer motorischer
Schnelligkeit

Eingereicht von:

Lukas Berger

angefertigt an / in:

Universität Leipzig / Medizinische und sportwissenschaftliche Fakultät

betreut von:

Prof. Dr. Peter Kovacs / Prof. Dr. Maren Witt

Monat und Jahr der Einreichung:

11/2017

Die elementare motorische Schnelligkeit beschreibt einen Teil der motorischen Schnelligkeit. Im Vergleich zur komplexen motorischen Schnelligkeit ist sie unabhängig von der ausgeübten Sportart und lässt sich über vier Dimensionen charakterisieren: Reaktionsschnelligkeit, Schnelligkeit bei zyklischen Bewegungen (Frequenzschnelligkeit), Schnelligkeit bei azyklisch reaktiven Bewegungen (Schnelligkeit im Dehnungs-Verkürzungs-Zyklus) und Schnelligkeit von willkürlich initiierten Bewegungen (Kontraktionsschnelligkeit). Aufgrund der enormen Bedeutung der Schnelligkeit, sowohl für den Leistungs- als auch für den Gesundheitssport ist die weitere Aufklärung der Einflussfaktoren und des Charakters der elementaren motorischen Schnelligkeit von großem Interesse. Ziel dieser Arbeit war es demzufolge, in einer Assoziationsstudie Kandidatengene bzw. genetische Marker zu finden, die mit einer erhöhten Schnelligkeit in den einzelnen durchgeführten Tests assoziieren und so Aussagen über den

Charakter der elementaren Schnelligkeit zu ermöglichen. Auch sollte sie zur Schnellkraft hinabgegrenzt werden können. Dies könnte zur verbesserten Trainierbarkeit von Schnelligkeit führen. Dabei ist zu erwähnen, dass dies die erste Arbeit ist, die sich mit dem Phänotyp der elementaren motorischen Schnelligkeit und seinem genetischen Profil beschäftigt. Die Auswahl der Kandidatengene bzw. der genetischen Marker erfolgte aufgrund bereits bekannter Assoziationen von - mit der elementaren motorischen Schnelligkeit - ähnlichen Phänotypen (z.B. *ACTN3* oder *ACE*) oder aufgrund der biologischen Funktionen des entsprechenden Proteins (z.B. *DCDC2* oder *PLP1*). Im ersten Schritt erfolgte dabei der Aufbau einer Phänotyp-Genotyp-Datenbank. Die DNA-Proben wurden hinsichtlich ausgewählter genetischer Marker genotypisiert und anschließend statistisch ausgewertet. Dabei wurde nach Assoziationen zwischen der Häufigkeit eines SNPs (single nucleotide polymorphism) und der Schnelligkeitsleistung in den verschiedenen, durchgeführten Tests gesucht.

Zur Erfassung des Phänotyps wurde auf eine bereits bestehende bzw. parallel zu der Arbeit erstellte Testbatterie aus der Sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig zurückgegriffen. Die Genotypisierung der Polymorphismen erfolgte nach dem Taq Man® Genotyping Protokoll, die Ins/Del im *ACE*-Gen wurde mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion mit anschließender Visualisierung in der Gelelektrophorese in einem Agarosegel untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Benutzung der linearen Regressionsanalyse. Dabei wurde die multivariate lineare Beziehung zwischen dem Genotyp und den einzelnen Parameter der durchgeführten sportmotorischen Tests untersucht. Alle Ergebnisse sind dabei ohne Bonferroni-Korrektur auf multiples Testen angegeben, die Assoziationen sind also nur nominal ($p \leq 0,05$). Die gefundenen Assoziationen sind dabei zusammengefasst in Tab. 17 dargestellt. Auffallend ist, dass sich viele Assoziationen auf Schnellkraftparameter beziehen. Dies könnte ein Hinweis sein, die Auswahl der Kandidatengene entsprechend anzupassen. Die meisten Assoziationen finden sich für den SNP rs793834 des *DCDC2*-Gens, jedoch werden alle assoziierten Parameter der Schnellkraft zugeordnet (vgl. Tab. 17). Dieser SNP ist bekannt durch seine Assoziation des T-Allels mit signifikant weniger Volumen an weißer Substanz in der linken temporoparietalen Partie, sowie einem dickeren Kortex im linken Gyrus supramarginalis und im lateralen occipital Kortex. Dennoch wäre es von Interesse herauszufinden, ob dieser SNP zu ähnlichen strukturellen Veränderungen in Gehirnregionen führt, denen ein Einfluss auf die motorische Schnelligkeit zugeschrieben wird.

Kritisch zu hinterfragen ist jedoch die statistische Power dieser Studie. Bedingt durch die, für genetische Studien, geringe Probandenzahl sowie die noch nicht abschließend geklärte Validität und Reliabilität der sportmotorischen Tests. So konnte kein SNP der Bonferroni-Korrektur standhalten. Jedoch lassen sich basierend auf diesen Ergebnissen neue Ansätze

zur Ergründung der elementaren motorischen Schnelligkeit finden (Erweiterung des Kandidatengen-Pools, Vergrößerung der Kohorte).

Tab. 17: Assoziationen zwischen den untersuchten Polymorphismen und den sportmotorischen Test-Parametern.

	rs1815739 (ACTN3)	rs6265 (BDNF)	rs793834 (DCDC2)	rs9469980 (DCDC2)	rs475827 (PLP1)	Del/Ins (ACE)	rs10492096 (VAMP-1)
Median der Testzeit beim Ausfallschritt links	p=0,040 (rez)	-	-	-	-	-	-
Stützzeit des besten Versuchs beim Drop Jump	-	p=0,001 (add) p=0,008 (dom) p=0,003 (rez)	-	-	p=0,033 (add) p=0,049 (dom)	-	-
Median der Flugzeit im Counter Movement Jump	-	-	p=0,015 (add) p=0,004 (rez)	-	-	-	-
Flugzeit des besten Versuchs beim Drop Jump	-	p=0,03 (rez)	p=0,009 (add) p=0,033 (dom) p=0,031 (rez)	p=0,020 (rez)	-	-	p=0,038 (rez)
Median der Flugzeit beim Squat Jump	-	-	p=0,035 (add) p=0,020 (rez)	-	-	-	-
Median der Testzeit beim Matchtest	-	-	-	p=0,030 (add) p=0,042 (rez)	p=0,042 (rez)	-	-
max. Tapping- frequenz beim Tapping	-	-	-	-	-	p=0,031 (rez)	-

add - additiv; dom - dominant; rez - rezessiv.

Literaturverzeichnis

Abe, T., Kumagai, K., Brechue, W.F., **(2000)**. Fascicle length of leg muscles is greater in sprinters than distance runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32 (6), 1125-1129.

Andersen, L.L., Andersen, J.L., Magnusson, S.P., Suetta, C., Madsen, J.L., Christensen, L.R., Aagaard, P., **(2005)**. Changes in the human muscle force-velocity relationship in response to resistance training and subsequent detraining. *Journal of Applied Physiology*, 99 (1), 87-94.

Andersson, S., Lovdahl, H., Malt, U.F., **(2010)**. Neuropsychological function in unmedicated recurrent brief depression. *Journal of affective disorders*, 125 (1-3), 155-164.

Andrew, G.M., Guzman, C.A., Becklake, M.R., **(1966)**. Effect of athletic training on exercise cardiac output. *Journal of applied physiology*, 21 (2), 603-608.

Arampatzis, A., Brüggemann, G.P., Metzler, V., **(1999)**. The effect of speed on leg stiffness and joint kinetics in human running. *Journal of Biomechanics*. 32 (12), 1349-1353.

Archer, B.T., Oszelik, T., Jahn, R., Francke, U., Südhof, T.C., **(1990)**. Structures and chromosomal localizations of two human genes encoding synaptobrevins 1 and 2. *Journal of Biological Chemistry*. 265 (28), 17267-17273.

Baune, B.T., Ponath, G., Rothermundt, M., Riess, O., Funke, H., Berger, K., **(2008)**. Association between genetic variants of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha cytokines and cognitive performance in the elderly general population of the MEMO-study. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (1), 68-76.

Bender, R., Lange, S., **(2001)**. Adjusting for multiple testing - when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*, 54 (4), 343-349.

Blackburn, J.T., Padua, D.A., Guskiewicz, K.M., **(2008)**. Muscle Stiffness and Spinal Stretch Reflex Sensitivity in the Triceps Surae. *Journal of Athletic Training*, 43 (1), 29-36.

Bouchard, C., Dionne, F.T., Simoneau, J.-A., Boulay, M.R., **(1992)**. Genetics of Aerobic and Anaerobic Performances. *Exercise and sport sciences reviews*, 20, 27-58.

Bouchard, C., Lesage, R., Lortie, G., Simoneau, J.A., Hamel, P., Boulay, M.R., Pérusse, L., Thériault, G., Leblanc, C., **(1986)**. Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Medicine and science in sports and exercise*, 18(6), 639-646.

Bouchard, C., Malina, R. M., Pérusse, L. (Hrsgs.). **(1997)**. *Genetics of Fitness and Physical Performance*. Champaign, IL: Human Kinetics.

Bouchard, C., Rankinen, T., Timmons, J.A., **(2011)**. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. *Comprehensive Physiology*, 1 (3), 1603-1648.

Bouchard, C., Sarzynski, M.A., Rice, T.K., Kraus, W.E., Church, T.S., Sung, Y.J., Rao, D.C., Rankinen, T., **(2011)**. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *Journal of Applied Physiology*. 110 (5), 1160-1170.

Böttcher, Y., Unbehauen, H., Klötting, N., Ruschke, K., Körner, A., Schleinitz, D., Tönjes, A., Enigk, B., Wolf, S., Dietrich, K., Koriath, M., Scholz, G.H., Tseng, Y.-H., Dietrich, A., Schön, M.R., Kiess, W., Stummvoll, M., Blüher, M., Kovacs, P., **(2009)**. Adipose Tissue Expression and Genetic Variants of the Bone Morphogenetic Protein Receptor 1A Gene (BMPR1A) Are Associated With Human Obesity. *Diabetes*. 58(9), 2119-2128.

Bray, M. S., Hagberg, J. M., Pérusse, L., Rankinen, T., Roth, S. M., Wolfarth, B., Bouchard, C., **(2009)**. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes. The 2006-2007 Update. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41 (1), 35-73.

Bruggencate, G.t. & Dieringer, N. **(2001)**. Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In: R. Klinke & S. Silbernagel (Hrsg.), *Lehrbuch der Physiologie*. (S. 653-700). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Bush, W.S., Moore, J.H., **(2012)**. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Computational Biology*, 8 (12), o. Seitenangabe.

Cardon, L.R., Bell, J.I., **(2001)**. Association study designs for complex diseases. *Nature Reviews Genetics*, 2 (2), 91-99.

Cardon, L.R., Palmer, L.J., **(2003)**. Population stratification and spurious allelic association. *The Lancet*, 361 (9357), 598-604.

Carlson, C.S., Eberle, M.A., Kruglyak, L., Nickerson, D.A., **(2004)**. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*, 429 (6990), 446-452.

Cronin, J.B., McNair, P.J., Marshall, R.N., **(2003)**. Force-velocity Analysis of Strength-Training Techniques and Load: Implications for Training Strategy and Research. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 17 (1), 148-155.

Danser, A. H., Schalekamp, M. A., Bax, W. A., **(1995)**. Angiotensin converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 92 (6), 1387-1388.

Darki, F., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., Klingberg, T., **(2014)**. DCDC2 Polymorphism Is Associated with Left Temporoparietal Gray and White Matter Structures during Development. *The Journal of Neuroscience*, 34 (43), 14455-14462.

de Mars, G., Windelinckx, A., Beunen, G., Delecluse, C., Lefevre, J., Thomis, M. **(2007)**. Polymorphisms in the CNTF and CNTF receptor genes are associated with muscle strength in men and women. *Journal of Applied Physiology*. 102 (5), 1824-1831.

Dragovic, T., Minhall, R., Jackman, H. L., Wang, L-X., Erdos, E. G. **(1996)**. Kininase II-type enzymes: their putative role in muscle energy metabolism. *Diabetes*, 45 (1), 34-37.

Dye, M.W., Green, C.S., Bavelier, D., **(2009a)**. Increasing speed of processing with action video games. *Current Directions in Psychological Science*, 18 (6), 321-326.

Dzau, V. J. **(1988)**. Circulating vs local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 77 (1), 14-13.

Eberle, M.A., Ng, P.C, Kuhn, K., Zhou, L, Peiffer, D.A., Galver, L., Viaud-Martinez, K.A., Lawley, C.T., Gunderson, K.L., Shen, R., Murray, S.S., **(2007)**. Power to detect risk alleles using genome-wide tag SNP panels. *PLoS Genetics*, 3 (10), 1827-1837.

Ebner, T.J., Hewitt, A.L., Popa, L.S. **(2011)**. What Features of Limb Movements are Encoded in the Discharge of Cerebellar Neurons? *Cerebellum*, 10 (4), 683-693.

Eklom, B., **(1969)**. Effect of physical training on oxygen transport system in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 328, 5-45.

Eynon, N., Alves, A. J., Yamin, C., Sagiv, M., Duarte, J. A., Oliveira, J., **(2009)**. Is there an ACE ID - ACTN3 R577X polymorphisms interaction that influences sprint performance? *International Journal of Sports Medicine*, 30 (12), 888-891.

Fagard, R., Bielen, E., Amery, A., **(1991)**. Heritability of aerobic power and anaerobic energy generation during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 70 (1), 357-362.

Feldman, G., Li, M., Martin, S., Urbanek, M., Urtizberea, J.A., Fardeau, M., LeMerrer, M., Connor, J.M., Triffitt, J., Smith, R., Muenke, M., Kaplan, F.S., Shore, E.M., **(2000)**. Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27–31. *American Journal of Human Genetics*, 66 (1), 128-135.

Friebe, D., Kovacs, P., Neef, M., Blüher, S., Schleinitz, D., Kiess, W., Körner, A., **(2011)**. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 119 (10), 628-632.

Fry, A.C., Schilling, B.K., Staron, R.S., Hagerman, F.C., Hikida, R.S., Thrush, J.T., **(2003)**. Muscle fiber characteristics and performance correlates of male Olympic-style weightlifters. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 17 (4), 746-754.

Glazier, A.M., Nadeau, J.H., Aitman, T.J., **(2002)**. Finding genes that underlie complex traits. *Science*. 298 (5602), 2345-2349.

Grimby, L., **(1984)**. Firing properties of single human motor units during locomotion. *The Journal of Physiology*, 346, 195-202.

Grosser, M., Starischka, S. & Zimmermann, E. **(2004)**. *Das neue Konditionstraining für alle Sportarten, für Kinder, Jugendliche und Aktive*. München: BLV.

Hanson, E. D., Ludlow, A. T., Sheaff, A. K., Park, J., Roth, S. M. **(2010)**. ACTN3 genotype does not influence muscle power. *International Journal of Sports Medicine*, 31 (11), 834 - 838.

Hauptmann, M., Witt, M. **(2008)**. Schnelligkeitsfähigkeiten. In: G. Schnabel, H.D. Harre & J. Krug (Hrsg.), *Trainingslehre - Trainingswissenschaft. Leistung Training Wettkampf*. (S. 168-178). Aachen: Meyer & Meyer Verlag.

Hennemann, E., Somjen, G., Carpenter, D.O., **(1965)**. Functional Significance of Cell Size in Spinal Motoneurons. *Journal of Neurophysiology*, 28, 560-580.

Hewitt, A.L., Popa, L.S., Pasalar, S., Hendrix, C.M., Ebner, T.J., **(2011)**. Representation multiple tasks. *Journal of Neurophysiology*, 106, 2232-2247.

Hoffer, J.A., O'Donovan, M.J., Pratt, C.A., Loeb, G.E., **(1981)**. Discharge patterns of hindlimb motoneurons during normal cat locomotion. *Science*, 213, 466-468.

Hooper, A.E., Bryan, A.D., Hagger, M.S., **(2014)**. What keeps a body moving? The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and intrinsic motivation to exercise in humans. *Journal of Behavioral Medicine*, 37, 1180-1192.

Huang, J.X., Mehrens, D., Wiese, R., Lee, S., Tam, S.W., Daniel, S., Gilmore, J., Shi, M., Lashkari, D., **(2001)**. High-Throughput Genomic and Proteomic Analysis Using Microarray Technology. *Clinical Chemistry*, 47 (10), 1912-1916.

Jahshan, C., Heaton, R.K., Golshan, S., Cadenhead, K.S., **(2009)**. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology*, 24 (1), 109-120.

Jansson, E., Esbjörnsson, M., Holm, I., Jacobs, I., **(1990)**. Increase in the proportion of fast-twitch muscle fibers by sprint training in males. *Acta Physiologica Scandinavica*, 140 (20), 315-324.

Johnson, A.D., O'Donnell, C.J., **(2009)**. An Open Access Database of Genome-wide Association Results. *BMC Medical Genetics*, 10 (6), o. Seitenangabe.

Jonsson, J.R., Game, P.A., Head, R.J., Frewin, D.B. **(1994)**. The expression and localisation of the angiotensin-converting enzyme mRNA in human adipose tissue. *Blood Press*, 3 (1-2), 72-75.

Kem, D. C., Brown, R. D. **(1990)**. Renin - from beginning to end. *New England Journal of Medicine*, 323 (16), 1136-1137.

Klein, R.J., Zeiss, C., Chew, E.Y., Tsai, J.Y., et al., **(2005)**. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science*, 308 (5720). 385-389.

Kraemer, W.J., Fleck, S.J., Evans, W.J., **(1996)**. Strength and Power Training: Physiological Mechanisms of Adaptation. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 24, 363-397.

Kraemer, W.J., Patton, J.F., Gordon, S.E., Harman, E.A., Deschenes, M.R., Reynolds, K., Newton, R.U., Triplett, N.T., Dziados, J.E., **(1995)**. Combatibility of high-intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations. *Journal of Applied Physiology*, 79 (1), 23-32.

Krug, J., Wenzel, U., Voß, G., Kurth-Rosenkranz, R. & Witt, M. **(2017)**. Diagnostikum der elementaren motorischen Schnelligkeit. Sport und Wissenschaft (Beiheft 12, Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge, im Druck).

Komi, V.P., **(1984)**. Physiological and biomechanical correlates of muscle function: Effects of muscle structure and stretch-shortening cycle on force and speed. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, 12 (1), 81-122.

Küchler, G., **(1983)**. Motorik. Steuerung der Muskeltätigkeit und begleitende Anpassungsprozesse. Leipzig: VEB Georg Thieme.

Kwon, J.M., Goate, A.M., **(2000)**. The Candidate Gene Approach. *Alcohol Research & Health*, 24 (3), 164-168.

Larsson, L., Grimby, G., Karlsson, J., **(1979)**. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *Journal of Applied Physiology*. 46 (3), 451-456.

Latash, M.L., **(2008)**. Neurophysiological Basis of Movement. Champaign, IL: Human Kinetics. 270.

Lattier, G., Millet, G.Y., Maffiuletti, N.A., Babault, N., Lepers, R., **(2003)**. Neuromuscular Differences Between Endurance-Trained, Power-Trained, and Sedentary Subjects. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 17 (3), 514-521.

Lohmueller, K.E., Pearce, C.L., Pike, M., Lander, E.S., Hirschhorn, J.N., **(2003)**. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33 (2), 177-182.

Luciano, M., Gow, A. J., Harris, S.E., Hayward, C., Allerhand, M., Starr, J.M., Visscher, P.M, Deary, I.J., **(2009)**. Cognitive ability at age 11 and 70 years, information processing speed, and APOE variation: the Lothian Birth Cohort 1936 study. *Psychology and Aging*, 24 (1), 129-138.

Luciano, M., Hansell, N. K., Lahti, J., Davies, G., Medland, S. E., Rääkkönen, K., Tenesa, A., Widen, E., McGhee, K. A., Palotie, A., Liewald, D., Porteous, D. J., Starr, J. M., Montgomery, G. W., Martin, N. G., Eriksson, J. G., Wright, M. J., Deary, I. J., **(2011)**. Whole genome association scan for genetic polymorphisms influencing information processing speed. *Biological psychology*, 86 (3), 193-202.

Malina, R. M., Bouchard, C., Bar-Or, O. **(2004)**. *Growth, maturation, and physical activity*. Champaign, IL: Human Kinetics.

Mano, N.I., Yamamoto, K.I., **(1980)**. Simple-spike activity of cerebellar Purkinje Cells related to visually guided wrist tracking movement in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 43 (3), 713-728.

Massinen, S., Hokkanen, M.E., Matsson, H., Tammimies, K., Tapia-Paez, I., Dahlström-Heuser, V., Kuja-Panula, J., Burghoorn, J., Jeppsson, K.E., Swoboda, P., Peyrard-Janvid, M., Toftgard, R., Castrén, E., Kere, J., **(2011)**. Increased Expression of the Dyslexia Candidate Gene DCDC2 Affects Length and Signaling of Primary Cilia in Neurons. *PLoS One*, 6 (6), o. Seitenangabe.

Maughan, R.J., Watson, J.S., Weir, J., **(1983)**. Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 338 (1), 37-49.

McNaughton, S., Timmann, D., Watts, S., Hore, J., **(2004)**. Overarm throwing speed in cerebellar subjects: effect of timing of ball release. *Experimental Brain Research*, 154 (4), 470-478.

Meng, H., Smith, S.D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R.K., Pennington, B.F., DeFries, J.C., Gelernter, J., O'Reilly-Pol, T., Somlo, S., Skudlarski, P., Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Marchione, K., Wang, Y., Paramasivam, M., LoTurco, J.J., Page, G.P., Gruen, J.R., **(2005)**. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102 (47), 17053-17058.

Mero, A., **(1985)**. Relationships between the muscle fiber characteristics, sprinting and jumping of sprinters. *Biology of Sport* 2: 155-162.

Miyajima, F., Ollier, W., Mayes, A., Jackson, A., Thacker, N., Rabbitt, P., Pendleton, N., Horan, M., Payton, A., **(2008)**. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain and Behavior*, 7 (4), 411-417.

Montgomery, H. E., Marshall, R., Hemingway, H., Myerson, S., Clarkson, P., Dollery, C., Hayward, M., Holliman, D. E., Jubb, M., World, M., Thomas, E. L., Brynes, A. E., Saeed, N., Barnard, M., Bell, J. D., Prasad, K., Rayson, M., Talmud, P. J., Humphries, S. E., **(1998)**. Human gene for physical performance. *Nature*, 393, 221-222.

Montgomery, H. E., Clarkson, P., Barnard, M., Bell, J., Brynes, A., Dollery, C., **(1999)**. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *The Lancet*, 353 (9152), 541-545.

Mutikainen, S., Perhonen, M., Alén, M., Leskinen, T., Karjalainen, J., Rantanen, T., Kaprio, J., Kujala, U. M., **(2009)**. Effect of long-term physical activity on cardiac structure and function: A twin study. *Journal of Sports Science and Medicine*, 8 (4), 533-542.

Nave, K.A., **(2003)**. Neuron-Glia-Interaktion: Mausmutanten der Myelinbildung. *MAX-PLANCK multimedial*, Jahrbuch 2003.

North, K. N., Yang, N., Wattanasirichaigoon, D., Mills, M., Eastal, S. **(1999)**. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nature Genetics*, 21 (4), 353-354.

Ozemek, C., Whaley, M.H., Holmes Finch, W., Kaminsky, L.A., **(2015)**. High Cardiorespiratory Fitness Levels Slow the Decline in Peak Heart Rate with Age. *Medicine and science in sports and exercise*, 48 (1), 73-81.

Peltonen L., McKusick V.A., **(2001)**. Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science*. 291 (5507), 1224-1229.

Pickering, G.P., Fellmann, N., Morio, B., Ritz, P., Amonchot, A., Vermorel, M., Coudert, J., **(1997)**. Effects of endurance training on the cardiovascular system and water compartments in elderly subjects. *Journal of applied physiology*, 83 (4), 1300-1306.

Rankinen, T., Roth, S.M., Bray, M.S., Loos, R., Perusse, L., Wolfarth, B., Hagberg, J.M., Bouchard, C., **(2010)**. Advances in exercise, fitness, and performance genomics. *Medicine and science in sports and exercise*, 42 (5), 835-846.

Risch, N., Merikangas, K., **(1996)**. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, 273 (5281), 1516-1517.

Rottensteiner, M., Leskinen, T., Niskanen, E., Aaltonen, S., Mutikainen, S., Wikren, J., Heikkila, K., Kovanen, V., Kainulainen, H., Kaprio, J., Tarkka, I. M., Kujala, U. M., **(2015)**. Physical activity, fitness, glucose homeostasis, and brain morphology in twins. *Medicine and science in sports and exercise*, 47 (3), 509-518.

Sale, D.G., **(1987)**. Influence of Exercise and Training on Motor Unit Activation. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 15, 95-151.

Saltin, B., Åstrand, P.O., **(1967)**. Maximal oxygen uptake in athletes. *Journal of Applied Physiology*. 23 (3), 353-358.

Schnabel, G., Harre, H.D., Krug, J., **(2011)**. Trainingslehre - Trainingswissenschaft: Leistung-Training-Wettkampf. Meyer & Meyer Verlag; Auflage: 2.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K., **(2004)**. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Sendtner M., Stöckli K.A., Thoenen H., **(1992)**. Synthesis and localization of ciliary neurotrophic factor in the sciatic nerve of the adult rat after lesion and during regeneration. *The Journal of Cell Biology*, 118 (1), 139-148.

Shave, R., Franco, A., **(2006)**. The physiology of endurance training. In: G. Whyte (Hrsg.), *The physiology of training*. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone Elsevier. 61-84.

Seagrave, L., **(2000)**. Neuro-Biomechanics of Maximum Velocity. IAAF regional development centre bulletin 17, 21-26.

Slatkin, M., **(2008)**. Linkage disequilibrium - understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews. Genetics*, 9 (6), 477-485.

Spain, S.L., Barrett, J.C., **(2015)**. Strategies for fine-mapping complex traits. *Human Molecular Genetics*, 24 (1), 111-119.

Stubbe, J.H., Boomsma, D.I., Vink, J.M., Cornes, B.K., Martin, N.G., Skytthe, A., Kyvik, K.O., Rose, R.J., Kujala, U.M., Kaprio, J., Harris, J.R., Pedersen, N.L., Hunkin, J., Spector, T.D., de Geus, E.J.C., **(2006)**. Genetic Influences on Exercise Participation in 37.051 Twin Pairs from Seven Countries. *PloSOne*, 1 (1), o. Seitenangabe.

Teare, M.D., Barrett, J.H., **(2005)**. Genetic linkage studies. *The Lancet*. 366 (9490), 1036-1044.

Tesch, P., Karlsson, J., **(1978)**. Isometric strength performance and muscle fibre type distribution in man. *Acta Physiologica Scandinavica*. 103 (1), 47-51.

The 1000 Genomes Project Consortium **(2015)**. A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526 (7571), 68-74.

The International HapMap Consortium, **(2003)**. The International HapMap Project. *Nature*, 426 (6968), 789-796.

Thomas, D.C., Witte, J.S., **(2002)**. Population Stratification: A Problem for Case-Control Studies of Candidate-Gene Associations? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11 (6), 505-512.

Thomis, M. A. **(2011)**. Genes and Strength and Power Phenotypes, In C. Bouchard & E. P. Hoffman (Eds.), *Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance*. Oxford, UK: WileyBlackwell. 159-176

Turner, R.S., Desmurget, M., Grethe, J., Crutcher, M.D., Grafton, S.T., **(2003)**. Motor Subcircuits Mediating the Control of Movement Extent and Speed. *Journal of Neurophysiology*, 90 (6), 3958-3966.

Turner, R.S., Grafton, S.T., Votaw, J.R., DeLong, M.R., Hoffman, J.M., **(1998)**. Motor Subcircuits Mediating the Control of Movement Velocity: A PET Study. *Journal of Neurophysiology*, 80 (4), 2162-2176.

van der Aa, N., De Geus, E.J.C., van Beijsterveldt, T.C.E.M., Boomsma, D.I., Bartels, M., **(2010)**. Genetic Influences on Individual Differences in Exercise Behavior during Adolescence. *International Journal of Pediatrics*, o.w. Angaben.

Vernon, P.A., **(1988)**. The heritability of measures of speed of information-processing. *Personality and Individual Differences*, 10 (5), 573-576.

Vernon, A.P., Mori, M., **(1992)**. Intelligence, reaction times, and peripheral nerve conduction velocity. *Intelligence*, 16 (3-4), 273-288.

Visscher, P.M., Brown, M.A., McCarthy, M.I., Yang, J., **(2012)**. Five Years of GWAS Discovery. *The American Journal of Human Genetics*. 90 (1), 7-24.

Voss, G., Witt, M., Werthner, R. **(2007)**. *Herausforderung Schnelligkeitstraining*. Aachen: Meyer & Meyer.

Welsh, J.B., Sapinoso, L.M., Su, A.I., Kern, S.G., Wang-Rodriguez, J., Moskaluk, C.A., Frierson, H.F., Hampton, G.M., **(2001)**. Analysis of Gene Expression Identifies Candidate Markers and Pharmacological Targets in Prostate Cancer. *Cancer Research*. 61 (16), 5974-5978.

Wenzel, U. **(2013)**. *Zu ausgewählten Aspekten der willkürlich initiierbaren Schnelligkeit – eine elektrophysiologische und neurostrukturelle Untersuchung*. Berlin: Lehmanns Media.

Wenzel, U., Taubert, M., Ragert, P., Krug, J., Villringer, A., **(2014)**. Functional and Structural Correlates of Motor Speed in the Cerebellar Anterior Lobe. *PLoS One*. 9 (5), o. Seitenangabe.

Wilkening, S., Chen, B., Bermejo, J.L., Canzian, F., **(2009)**. Is there still a need for candidate gene approaches in the era of genome-wide association studies? *Genomics*, 93 (5), 415-419.

Wolfarth, B., **(2011)**. Genes and Endurance Performance, In C. Bouchard & E. P. Hoffman (Eds.), *Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 151-158.

Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H. **(2003)**. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *American Journal of Human Genetics*, 73 (3), 627-631.

Yang, W., Guo, Z., Huang, C., Duan, L., Chen, G., Jiang, N., Fang, W., Feng, H., Xie, W., Lian, X., Wang, G., Luo, Q., Zhang, Q., Liu, Q., Xiong, L., **(2014)**. Combining high-throughput phenotyping and genome-wide association studies to reveal natural genetic variation in rice. *Nature communications*. 8 (5), 1-10.

Zhu, M., Zhao, S., **(2007)**. Candidate Gene Identification Approach: Progress and Challenges. *International Journal of Biological Sciences*, 3(7), 420-427.

Anlagen

Tabelle 18: Assoziationsanalyse der ausgewählten Polymorphismen mit quantitativen Phänotypen der elementaren motorischen Schnelligkeit.

Elementare motorische Schnelligkeit	SNP	rs1815739 (<i>ACTN3</i>)			rs475827 (<i>PLP1</i>)			rs1800169 (<i>CNTF</i>)			rs793834 (<i>DCDC2</i>)			rs9460980 (<i>DCDC2</i>)			rs6265 (<i>BDNF</i>)			rs10492096 (<i>VAMP-1</i>)			Del/Ins (<i>ACE</i>)		
	Genotyp→N	CC 29	CT 59	TT 13	TT 65	TC 19	CC 15	AA 87	AG 25	GG 1	CC 68	CT 37	TT 6	AA 46	AG 54	GG 13	AA 73	AG 34	GG 6	CC 80	CT 28	TT 5	DD 30	DI 60	II 23
Sporttest↓	MAF	0,421			0,247			0,119			0,221			0,354			0,203			0,168			0,469		
Einfachreaktion Fuß visuell rechts [ms]	MW ±	269,	265,	267,	265,	267,	276,	265,	269,	339,	269,	263,	256,	273,	262,	265,	269,	263,	254,	267,	267,	252,	270,	265,	266,
	SD	13	83	54	22	25	13	43	61	00	95	32	00	51	29	31	67	67	20	58	81	00	45	67	00
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		27,	18,	22,	21,	18,	31,	22,	17,		22,	23,	17,	20,	23,	18,	24,	17,	10,	23,	18,	13,	24,	21,	21,
		96	97	56	1	37	00	28	28		24	19	19	60	63	28	75	03	16	705	917	292	418	724	332
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Einfachreaktion Fuß visuell links [ms]	MW ±	265,	268,	270,	267,	265,	271,	266,	272,	277,	269,	267,	259,	272,	262,	275,	268,	267,	260,	269,	265,	259,	269,	265,	272,
	SD	75	40	92	81	25	67	41	78	00	59	38	67	12	61	38	55	73	40	30	41	00	03	93	44
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		24,	18,	27,	23,	15,	21,	22,	19,		22,	21,	16,	18,	23,	22,	23,	19,	8,	22,	21,	7,	23,	19,	24,
		67	86	32	57	24	59	45	014		072	996	717	243	172	452	616	127	234	322	400	874	785	890	341
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Einfachreaktion Fuß akustisch rechts [ms]	MW ±	252,	251,	255,	250,	257,	252,	251,	254,	285,	253,	252,	237,	254,	250,	247,	253,	251,	244,	251,	255,	243,	253,	250,	255,
	SD	75	15	23	68	95	33	21	00	00	67	76	67	98	94	92	30	00	20	55	04	50	28	41	89
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		25,	19,	21,	20,	22,	23,	22,	18,		22,	20,	15,	23,	19,	22,	23,	18,	16,	21,	21,	13,	24,	19,	22,
		85	25	48	95	71	13	21	608		693	070	306	694	511	681	236	643	544	913	647	077	600	609	975
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Einfachreaktion Fuß akustisch links [ms]	MW ±	257,	253,	261,	255,	260,	253,	254,	259,	283,	256,	257,	244,	260,	251,	255,	256,	255,	243,	255,	257,	243,	258,	252,	262,
	SD	44	72	85	12	00	60	53	35	00	71	24	50	78	92	77	94	52	60	80	93	00	86	43	06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		24,	19,	28,	23,	19,	20,	23,	18,		23,	21,	16,	22,	21,	22,	24,	19,	4,	21,	25,	7,	26,	18,	25,
		61	74	15	85	20	59	24	746		502	383	121	478	984	234	276	596	336	808	143	348	202	752	657
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Einfachreaktion Hand visuell rechts [ms]	MW ±	246,	244,	242,	243,	245,	249,	244,	244,	254,	246,	243,	235,	247,	242,	243,	245,	243,	235,	243,	247,	237,	248,	242,	243,
	SD	00	35	46	36	70	40	49	65	00	03	88	00	05	84	92	94	33	40	85	74	75	52	93	78
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		23,	17,	23,	18,	20,	27,	20,	17,		19,	21,	18,	17,	21,	22,	20,	19,	12,	19,	22,	10,	20,	19,	20,
		39	29	39	15	18	54	77	440		731	120	504	611	238	213	568	49	422	214	784	720	882	475	063
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		

Anlagen

Einfachreaktion Hand visuell links [ms]	MW ± SD	247, 56 ± 18, 58	248, 58 ± 20, 99	245, 23 ± 15, 33	247, 77 ± 18, 88	244, 95 ± 17, 60	253, 40 ± 24, 69	246, 89 ± 19, 42	250, 48 ± 20, 151	266, 00	249, 32 ± 18, 424	246, 15 ± 22, 360	243, 33 ± 18, 554	251, 49 ± 16, 553	244, 82 ± 21, 271	248, 31 ± 20, 536	247, 75 ± 19, 058	248, 97 ± 21, 511	242, 00 ± 12, 884	247, 88 ± 19, 272	249, 22 ± 21, 225	238, 25 ± 11, 701	250, 07 ± 23, 315	247, 33 ± 19, 052	246, 00 ± 14, 402
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Einfachreaktion Hand akustisch rechts [ms]	MW ± SD	238, 75 ± 29, 52	231, 33 ± 21, 14	233, 77 ± 22, 84	232, 93 ± 26, 04	232, 40 ± 17, 40	240, 20 ± 24, 21	233, 22 ± 25, 22	235, 26 ± 20, 581	257, 00	236, 56 ± 26, 361	231, 62 ± 21, 535	218, 83 ± 8, 424	239, 29 ± 24, 901	231, 33 ± 24, 012	226, 92 ± 20, 422	234, 90 ± 27, 130	232, 73 ± 18, 976	228, 20 ± 10, 281	232, 36 ± 25, 103	238, 56 ± 23, 026	230, 75 ± 8, 382	238, 21 ± 30, 771	232, 67 ± 20, 867	230, 89 ± 22, 591
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Einfachreaktion Hand akustisch links [ms]	MW ± SD	243, 25 ± 27, 88	236, 72 ± 24, 81	235, 69 ± 21, 20	237, 67 ± 25, 17	238, 30 ± 18, 35	241, 93 ± 34, 58	238, 12 ± 25, 97	239, 35 ± 23, 790	258, 00	239, 68 ± 26, 100	239, 41 ± 25, 286	229, 67 ± 18, 640	240, 71 ± 27, 615	237, 57 ± 25, 596	235, 85 ± 16, 360	243, 54 ± 27, 219	228, 79 ± 18, 977	236, 80 ± 19, 728	237, 64 ± 25, 032	242, 56 ± 27, 856	229, 25 ± 3, 948	240, 76 ± 31, 657	236, 72 ± 23, 020	241, 06 ± 21, 816
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Matchtest komplexe Reaktion [ms]	MW ± SD	0, 728 ± 0, 096	0, 734 ± 0, 088	0, 740 ± 0, 062	0, 744 ± 0, 090	0, 719 ± 0, 060	0, 704 ± 0, 098	0, 728 ± 0, 090	0, 748 ± 0, 081	0, 746	0, 729 ± 0, 082	0, 743 ± 0, 096	0, 773 ± 0, 080	0, 715 ± 0, 066	0, 738 ± 102	0, 777 ± 069	0, 737 ± 093	0, 727 ± 081	0, 725 ± 056	0, 732 ± 082	0, 746 ± 100	0, 665 ± 076	0, 729 ± 108	0, 730 ± 076	0, 747 ± 085
	p-Wert	n.s.			0,042 (rez)			n.s.			n.s.			0,030 (add) 0,042 (rez)			n.s.			n.s.			n.s.		
Fußstapping maximale Tappingfrequenz [Hz]	MW ± SD	12, 388 ± 1, 219	12, 208 ± 1, 043	12, 185 ± 0, 941	12, 372 ± 0, 975	11, 764 ± 1, 344	12, 313 ± 0, 063	12, 319 ± 0, 003	12, 093 ± 1, 306	11, 15	12, 293 ± 1, 164	12, 193 ± 0, 928	12, 12 ± 0, 709	12,3 54 ± 1, 222	12, 231 ± 1, 030	12, 036 ± 0, 738	12, 178 ± 0, 086	12, 353 ± 1, 080	12, 725 ± 0, 974	12, 276 ± 0, 093	12, 290 ± 1, 065	11, 677 ± 0, 943	12, 008 ± 1, 315	12, 455 ± 0, 991	12, 027 ± 0, 784
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			0,031 (rez)		
Ausfallschritt rechts [ms]	MW ± SD	100, 03 ± 12, 791	104, 19 ± 18, 790	95, 23 ± 14, 435	101, 82 ± 18, 105	102, 42 ± 13, 874	100, 93 ± 16, 351	99, 64 ± 15, 133	109, 61 ± 20, 566	93, 00	102, 58 ± 14, 425	109, 30 ± 20, 896	102, 00 ± 13, 39	104, 32 ± 14, 885	104, 80 ± 19, 173	105, 64 ± 12, 979	100, 41 ± 16, 160	105, 61 ± 18, 476	93, 75 ± 10, 210	101, 52 ± 18, 466	102, 81 ± 13, 464	101, 25 ± 6, 185	99, 93 ± 14, 844	101, 47 ± 16, 152	106, 29 ± 22, 138
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Ausfallschritt links [ms]	MW ± SD	101, 52 ± 11, 90	107, 07 ± 19, 25	101, 08 ± 13, 20	104, 30 ± 18, 39	106, 00 ± 15, 48	104, 20 ± 11, 72	103, 43 ± 15, 28	109, 39 ± 21, 198	95, 00	100, 32 ± 14, 819	104, 64 ± 20, 327	103, 25 ± 21, 515	101, 23 ± 14, 976	101, 96 ± 18, 504	103, 55 ± 17, 253	104, 36 ± 16, 828	107, 00 ± 17, 259	91, 25 ± 4, 992	104, 92 ± 17, 583	104, 54 ± 16, 241	102, 00 ± 5, 292	103, 90 ± 626	103, 87 ± 15, 470	108, 76 ± 19, 989
	p-Wert	0,040 (rez)			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		

Anlagen

Counter Movement Jump Flugzeit [ms]	MW ± SD	568,63 ± 48,785	560,69 ± 587	623,86 ± 602	578,88 ± 454	529,83 ± 048	588,25 ± 736	573,37 ± 235	559,11 ± 420	-	568,77 ± 57,671	570,74 ± 965	606,67 ± 039	567,72 ± 328	560,70 ± 482	623,86 ± 499	571,35 ± 866	569,96 ± 699	586,00 ±	569,05 ± 704	589,38 ± 593	530,25 ± 845	566,94 ± 062	583,50 ± 259	533,00 ± 49,59
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			0,015 (add) 0,004 (rez)			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		
Drop Jump bester Versuch Stützzeit [ms]	MW ± SD	0,144 ± 0,020	0,140 ± 171	0,143 ± 022	0,144 ± 018	0,138 ± 022	0,134 ± 012	0,141 ± 020	0,143 ± 014	0,137	0,142 ± 019	0,141 ± 017	0,146 ± 020	0,141 ± 021	0,141 ± 015	0,145 ± 020	0,139 ± 016	0,144 ± 019	0,158 ± 041	0,142 ± 018	0,139 ± 016	0,150 ± 032	0,143 ± 020	0,140 ± 018	0,142 ± 015
	p-Wert	n.s.			0,033 (add) 0,049 (dom)			n.s.			n.s.			n.s.			0,001 (add) 0,008 (dom) 0,030 (rez)			n.s.			n.s.		
Drop Jump bester Versuch Flugzeit [ms]	MW ± SD	0,360 ± 0,117	0,342 ± 088	0,367 ± 097	0,348 ± 020	0,355 ± 047	0,341 ± 094	0,348 ± 100	0,354 ± 095	0,363	0,362 ± 097	0,339 ± 102	0,264 ± 041	0,357 ± 097	0,355 ± 092	0,295 ± 116	0,344 ± 098	0,349 ± 092	0,437 ± 115	0,352 ± 099	0,327 ± 087	0,436 ± 109	0,351 ± 093	0,348 ± 099	0,353 ± 107
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			0,009 (add) 0,033 (dom) 0,031 (rez)			0,020 (rez)			0,030 (rez)			0,038 (rez)			n.s.		
Squat Jump Flugzeit [ms]	MW ± SD	512,31 ± 44,22	500,94 ± 50,35	548,50 ± 53,29	514,06 ± 49,56	478,83 ± 29,18	539,13 ± 62,73	512,43 ± 50,43	503,44 ± 55,59	-	507,28 ± 52,80	514,95 ± 52,84	539,00 ± 14,18	506,26 ± 45,85	503,27 ± 52,06	556,86 ± 38,533	507,53 ± 51,693	514,17 ± 51,117	548,00 ±	511,82 ± 52,303	518,71 ± 45,545	476,00 ± 52,808	504,29 ± 44,662	521,68 ± 54,209	483,75 ± 41,393
	p-Wert	n.s.			n.s.			n.s.			0,004 (add)			n.s.			n.s.			n.s.			n.s.		

Alle Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben; MAF - Minor allele frequency; n.s. - nicht signifikant.

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

..... Datum Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Berger, Lukas
Anschrift: Arthur-Hoffmann-Straße 69
04275 Leipzig
Geburtsdatum und -ort: 14.11.1985 in Wuppertal
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung

1992-1996: Katholische Grundschule Wuppertal
1996-2006: Märkisches Gymnasium Schwelm, Abschluss: Abitur (3,4)

Studium

2006-2008: Lebensmittelchemie, Bergische Universität Wuppertal
2008-2011: Chemie, Bergische Universität Wuppertal, Abschluss: B. of Sc. (2,8), *Synthese von 1,2-Aminoalkoholen, abgeleitet von Menthon, als chirale Bausteine*
2011-2013: Natur-und Wirkstoffchemie, Universität Bayreuth, Abschluss: M. of Sc. (1,6), *Synthese triantennärer N-Glykane mit Core-Fucosylierung und bisecting GlcNAc*

Berufliche Ausbildung:

2014-2015: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig
seit 11/2017: Vertretungslehrer für Chemie (Oberschule Brandis)

Zweitstudium:

Seit 10/2015: Staatsexamen Höheres Lehramt an Gymnasien - Fächer
Chemie und Physik

Publikationen allgemein

Manuel Mönnich, Dr. Steffen Eller, Theodoros Karagiannis, Lukas Perkams, Thomas Luber, Dr. Dimitri Ott, Dr. Mathäus Niemietz, Dr. Joanna Hoffmann, Janika Walcher, **Lukas Berger**, Dr. Mathias Pischl, Markus Weishaupt, Cathrin Wirkner, Prof. Rachel G. Lichtenstein, Prof. Carlo Unverzagt (**2016**). Hocheffiziente Synthese von multiantennären "bisected" N-Glycanen über Imidate, *Angewandte Chemie* 128 (35), 10643-10648.

Publikationen und Präsentationen

Vortrag, Sportwissenschaftlicher Hochschultag 2015, Mainz, Deutschland

Jürgen Krug, **Lukas Berger**, Peter Kovacs, 2015: Genetische Aspekte der elementaren motorischen Schnelligkeit. Sportwissenschaftlicher Hochschultag 2015, Mainz, 30.09.2015.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Maren Witt für die Aufnahme in ihrer Nachwuchsforschergruppe und die Förderung dieser Arbeit. Der gesamten Nachwuchsforschergruppe „Motorische Schnelligkeit“ danke ich für die kooperative Zusammenarbeit sowie die angenehme Arbeitsatmosphäre. Insbesondere Anja Starke, Mitarbeiterin in meinem Arbeitspaket, danke ich für die stets unkomplizierte und produktive Zusammenarbeit.

Ein großes Dankeschön geht an Prof. Dr. Peter Kovacs für die sehr kooperative und angenehme Zusammenarbeit. Ohne seine Bereitschaft mich in seinen Laboren arbeiten zu lassen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Bei sämtlichen Fachfragen wurde ich sehr gut unterstützt und darüber hinaus gab es immer etwas zu lachen. Besonders hervorheben möchte ich noch Dr. Dorit Schleinitz und Beate Gutschmann. Tausend Dank für die vielen Tipps, Hinweise, Laborhilfestellungen und und und...

Eileen Bösenberg und Susanne Renno danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre und moralische Unterstützung an meinem Arbeitsplatz.

Allen anderen, die mich in der Zeit auf meinem Weg unterstützt haben und die hier nicht explizit erwähnt werden, möchte ich ebenfalls danken. Insbesondere dem Ballspiel Verein Borussia Dortmund, der mich in schwierigen Zeiten immer gut abgelenkt hat.