



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

„Einfluss eines 18-monatigen Krafttrainings auf
Mutationen in institutionalisierten Pensionistinnen und
Pensionisten“

verfasst von

Fuchs Birgit, Bakk.rer.nat

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner

a) Bemerkungen

Da die Masterarbeit im Rahmen einer 18- monatigen Studie der Forschungsplattform „Active Ageing“ erstellt wurde, kann es zu inhaltlichen sowie textlichen Überschneidungen mit meinen KollegInnen kommen.

Bacher Evelyn, Bakk.

Cremer Ariane, Msc.

Geider Karin, Msc.

Mag. Kellner Martina

Koller Birgit, Msc.

Mag. Krejci Klemens

Mag. Peherstorfer Heidemarie

Pierson Béatrice, Bakk.

Spritzer Tanja, Msc.

Des Weiteren verwende ich in meiner Arbeit den Begriff „PensionistInnen“ und schließe damit die weibliche als auch männliche Form mit ein. Von weiteren geschlechtsspezifischen Bezeichnungen wird Abstand gehalten.



b) Eidesstattliche Erklärung

Ich, Birgit Fuchs, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, 2014

Unterschrift

c) Inhaltsverzeichnis

a) Bemerkungen	I
b) Eidesstattliche Erklärung	II
c) Inhaltsverzeichnis	III
I. Abbildungsverzeichnis	VI
II. Tabellenverzeichnis	VIII
III. Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1 Aspekte des Alterns	3
2.1.1 Veränderte Körperzusammensetzung	4
2.1.2 Körperliches Training im Alter	5
2.1.2.1 Osteoporose	7
2.1.2.2 Sarkopenie	8
2.1.2.3 Proteinbedarf bei körperlicher Aktivität	9
2.1.3 Ernährung im Alter	10
2.1.3.1 Auswirkung auf die Gesundheit	11
2.2 Mutationen und chromosomale Veränderungen im Alter	12
2.2.1 Mikrokerne in Assoziation mit Alter, Geschlecht und Lebensstil	13
2.2.2 Krankheiten	14
2.2.2.1 Krebs	14
2.2.2.2 Neurodegenerative Erkrankungen	15
2.2.2.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen	16
2.2.2.4 Diabetes Mellitus	17
2.3 Einfluss der Ernährung auf Chromosomenschäden	17
2.3.1 Folsäure und Vitamin B12	18
2.3.2 Antioxidantien	19
2.4 Einfluss körperlicher Aktivität auf Mutationen und chromosomale Veränderungen	20

3. Material und Methode.....	23
3.1 Studiendesign	23
3.1.1 StudienteilnehmerInnen.....	23
3.1.2 Ein und Ausschlusskriterien	24
3.1.3 Studienablauf.....	24
3.1.4 Ort der Studie – KWP.....	27
3.2 Trainingsintervention	27
3.3 Ernährungsintervention	28
3.4 Kognitive Gruppe (= Kontrollgruppe)	29
3.5 CBMN-Assay – Die Methode.....	30
3.5.1 Parameter des CBMN-Assay	31
3.5.2 verwendete Chemikalien	32
3.5.3 verwendete technische Geräten	33
3.5.4 verwendete Materialien	33
3.5.5 Herstellung des Mediums	34
3.6 Durchführung.....	34
3.6.1 Lymphozytenisolation.....	34
3.6.2 Zellzahlbestimmung mittels Countess	36
3.6.3 Inkubation.....	36
3.6.4 Zugabe von Cytochalasin B (nach 44h)	37
3.6.5 Zentrifugation im Cytopsin (nach 72h)	38
3.6.6 Färben	38
3.6.7 Auszählen.....	39
3.6.7.1 Zählkriterien nach M. Fenech	40
3.6.7.2 Vereinbarte Punkte der Auszählung	44
4. Ergebnisse.....	45
4.1 Statistische Datenerhebung.....	45
4.2 Ausgangswerte verglichen mit den Zeitpunkten T4 und T5.....	46
4.2.1 Gruppeneinteilung.....	46
4.2.2 Geschlechterverteilung.....	46
4.2.3 Veränderung der Probandenanzahl.....	47
4.3 Auswertung der Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T1, T4 und T5	48

4.3.1	Mikrokerne	48
4.3.1.1	Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe	49
4.3.2	Nukleoplasmatische Brücken.....	50
4.3.2.1	Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe	51
4.3.3	Nuclear Buds	51
4.3.3.1	Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe	52
4.3.4	Apoptosen.....	52
4.3.4.1	Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe	53
4.3.5	Nekrosen.....	53
4.3.5.1	Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe	54
4.4	Auswertung der Altersgruppen zum Zeitpunkt T1, T4 und T5	55
4.4.1	Mikrokernhäufigkeit	56
4.4.1.1	Altersgruppe 65 – 74.....	56
4.4.1.2	Altersgruppe 75 - 84.....	57
4.4.1.3	Altersgruppe > 85.....	57
4.4.1.4	Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe	58
4.4.2	Nukleoplasmatische Brücken und Nuclear Buds	60
4.4.2.1	Altersgruppe 65 - 74.....	60
4.4.2.1	Altersgruppe 75 - 84.....	61
4.4.2.2	Altersgruppe > 85.....	62
4.4.3	Apoptosen und Nekrosen	63
4.4.3.1	Altersgruppe 65 - 74.....	63
4.4.3.2	Altersgruppe 75 – 84.....	64
4.4.3.3	Altersgruppe > 85.....	65
4.5	Die wichtigsten Werte auf einen Blick	65
5.	Diskussion der Ergebnisse.....	69
6.	Schlussbetrachtung	73
7.	Zusammenfassung.....	74
8.	Summary	75
9.	Literaturverzeichnis.....	76
10.	Internetquellen	83
11.	Lebenslauf.....	84

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: physiologische Knochenmasseveränderung bei Frauen und Männern [Bartl, 2010]	7
Abbildung 2: Ursachen von DNA-Schäden sowie deren Folgen [nach Fenech, 2003]	13
Abbildung 3: Studienteilnehmer beim Training [Privat, 2013]	25
Abbildung 4: Überblick des Studienablaufs	26
Abbildung 5: Logo und Haus des KWP [KWP, 2013]	27
Abbildung 6: Verpackung und Anwendung von FortiFit [Nurticia FortiFit; 2010]	28
Abbildung 7: CBMN-Assay- die Methode [modifiziert nach Fenech, 2007]	34
Abbildung 8: Ausgewählte Arbeitsschritte der Lymphozytenisolation [Greiner Bio One; 2007; Privat, 2013]	35
Abbildung 9: Verwendeten Materialien und Geräte zur Zellzahlbestimmung [Privat, 2013] ..	36
Abbildung 10: Beschriftung der Objektträger [nach Fenech, 2000]	38
Abbildung 11: Verwendeten Materialien und Geräte zur Färbung [Privat, 2013]	39
Abbildung 12: Verwendete Materialien und Geräte zum Mikroskopieren	39
Abbildung 13: Einkernzelle und Mehrkernzelle [Privat, 2013]	40
Abbildung 14: Zweikernzelle [Privat, 2013]	41
Abbildung 15: Zweikernzelle mit Mikrokern [Privat, 2013]	42
Abbildung 16: Nukleoplasmatische Brücke [Privat, 2013]	42
Abbildung 17: Zweikernzelle mit Bud, Zweikernzelle mit Bud in Vakuole [Privat, 2013]	42
Abbildung 18: Apoptose [Privat, 2013]	43
Abbildung 19: Nekrose [Privat, 2013]	43
Abbildung 20: Prozentuelle Gruppenverteilung	46
Abbildung 21: Prozentuelle Altersverteilung	46
Abbildung 22: Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt T1, T4 und T5	47
Abbildung 23: Anzahl von BNCs mit MNi zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen	49
Abbildung 24: Anzahl von MNi-Total zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen	50
Abbildung 25: Anzahl von BNCs mit NPBs zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen	51
Abbildung 26: Anzahl von BNCs mit NBuds zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen	52
Abbildung 27: Anzahl an Apoptosen zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen	53
Abbildung 28: Anzahl an Nekrosen zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen	54
Abbildung 29: Verteilung der Alterskategorien zum Untersuchungszeitpunkt T1, T4 und T5 ...	55
Abbildung 30: Vergleich von BNCs mit MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	56

Abbildung 31: Vergleich von BNCs mit MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	57
Abbildung 32: Vergleich von BNCs mit MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	58
Abbildung 33: Vergleich der Anzahl an BNCs mit MNi zum Zeitpunkt T1,T4,T5 in Abhängigkeit der Alterskategorien sowie der Studiengruppen	59
Abbildung 34: Vergleich der Anzahl an MNi-Gesamt zum Zeitpunkt T1,T4,T5 in Abhängigkeit der Alterskategorien sowie der Studiengruppen	59
Abbildung 35: Vergleich von BNCs mit NPS und NBuds in der Altersgruppe 65 - 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	60
Abbildung 36: Vergleich von BNCs mit NPS und NBuds in der Altersgruppe 75 - 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	61
Abbildung 37: Vergleich von BNCs mit NPS und NBuds in der Altersgruppe > 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	62
Abbildung 38: Vergleich von Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	63
Abbildung 39: Vergleich von Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	64
Abbildung 40: Vergleich von Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5	65
Abbildung 41: Vergleich der Anzahl an BNCs mit MNi zu allen Untersuchungszeitpunkten in Abhängigkeit der Studiengruppen.....	67
Abbildung 42: Vergleich der Anzahl an BNCs mit MNi zu allen Untersuchungszeitpunkten in Abhängigkeit der Alterskategorien.....	68

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Richtlinien zur körperlichen Aktivität im Alter [Gremeaux et al., 2012]	6
Tabelle 2: Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr pro Tag [D-A-C-H, 2012].....	11
Tabelle 3: Codierung der Untersuchungstermine.....	26
Tabelle 4: Wohnhäuser und Anzahl der Studienteilnehmer zu den jeweiligen Untersuchungsterminen	27
Tabelle 5: Phasen des Krafttrainings	28
Tabelle 6: Zusammensetzung des Nahrungsergänzungsmittels FortiFit von Nutricia [Nutricia FortiFit, 2010].....	29
Tabelle 7: Verwendete Chemikalien mit Abkürzung, Hersteller und Produktnummer	32
Tabelle 8: Verwendete Geräte, Herstellername und Produktnummer	33
Tabelle 9: Verwendete Materialien, Herstellernamen und Produktnummer	33
Tabelle 10: Auswertungskriterien pro Spot	40
Tabelle 11: Verteilung der Probanden nach Interventions- und Altersgruppe zum Zeitpunkt T1	46
Tabelle 12: Verteilung der Probanden zum Zeitpunkt T1, T4 und T5	48
Tabelle 13: Vorkommen von Zweikernzellen mit MNi und MNi-Total innerhalb der Trainingsgruppe	48
Tabelle 14: Vorkommen von Zweikernzellen mit NPBs innerhalb der Trainingsgruppe	50
Tabelle 15: Vorkommen von Zweikernzellen mit NBuds innerhalb der Trainingsgruppe	51
Tabelle 16: Vorkommen von Apoptosen innerhalb der Trainingsgruppe	52
Tabelle 17: Vorkommen von Nekrosen innerhalb der Trainingsgruppe	53
Tabelle 18: Übersicht der MNi und MNi-Total in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	56
Tabelle 19: Übersicht der MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	57
Tabelle 20: Übersicht der MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	58
Tabelle 21: Übersicht der NPBs und NBuds in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	60
Tabelle 22: Übersicht der NPBs und NBuds in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	61
Tabelle 23: Übersicht der NPBs und NBuds in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	62
Tabelle 24: Übersicht der Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	63
Tabelle 25: Übersicht der Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	64
Tabelle 26: Übersicht der Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5.....	65

Tabelle 27: Überblick der Anzahl an MNi und MNi Gesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten der Trainingsgruppe	66
Tabelle 28: Überblick der Anzahl an MNi und MNi Gesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten der Gruppe Training & Ernährung.....	66
Tabelle 29: Überblick der Anzahl an MNi und MNi Gesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten der Gedächtnisgruppe.....	67
Tabelle 30: Überblick der Anzahl an MNi und MNi-Gesamt in Abhängigkeit der 3 Altersgruppen zu allen Untersuchungszeitpunkten	68

III. Abkürzungsverzeichnis

AD	Morbus Alzheimer
BN	Zweikernzelle
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBMN	Cytokinesis-block micronucleus cytome
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung
DMSO	Dimethylsulfoxid
dTMP	Deoxythmidinmonophosphat
dUMP	Deoxyuridinmonophosphat
EAA	essentielle Aminosäuren
FBS	Fetal Bovine Serum
KWP	Kuratorium Wiener Pensionistenhäuser
MNi	Micronuclei
MPS	Muskelproteinsynthese
MW	Mittelwert
NBUD	nuclear Bud
NPB	<i>nukleoplasmatische Brücke</i>
o.a.	oben angeführt
PAL	physical activity level
PBL	periphere Blutlymphozyten
PBM	peak bone mass
PBMC	Pheripheral Blood Mononuclear Cell
PBS	Phosphat buffered saline
PD	Morbus Parkinson

PHA	Phytohaemagglutinin Solution
rcf	relative centrifugal force
RM	Repetition Maximums
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
rpm	revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
RPMI	RPMI-1640 (without L-Glutamine) = Zellkulturmedium Hydrogencarbonat
SD	Standardabweichung
SPPB	Short Physical Performance Battery
T1	Untersuchungszeitpunkt 1
T2	Untersuchungszeitpunkt 2
T3	Untersuchungszeitpunkt 3
T4	Untersuchungszeitpunkt 4
T5	Untersuchungszeitpunkt 5
wtl.	wöchentlich
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung und Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten konnte ein deutlicher Anstieg der Lebenserwartung in der Bevölkerung beobachtet werden. Die Lebenserwartung in Österreich betrug im Jahr 1902 für Männer gerade einmal 40,6 Jahre und für Frauen durchschnittlich 43,4 Jahre, so liegt sie heute aufgrund der demografischen Entwicklung und des medizinischen Fortschrittes bei 78,2 Jahren für Männer bzw. für Frauen bei 83,3 Jahren [Statistik Austria; 2012]. Dies bedeutet in Österreich einen Bevölkerungszuwachs der über 65-Jährigen von derzeit 18,2 % auf 28,2 % im Jahr 2050 [Statistik Austria, 2013a].

Diese Prognosen stellen unser Gesundheitssystem vor völlig neue Anforderungen und Aufgaben. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko von chronischen und schweren Erkrankungen. Des Weiteren kann es zum Verlust der Selbständigkeit und zu Einbußen der kognitiven Fähigkeiten kommen, wodurch immer mehr Menschen medizinische und soziale Dienstleistungen in Anspruch nehmen müssen [Schuit, 2006].

Um der Bevölkerung daher ein gesundes Altern zu ermöglichen müssen wichtige präventive Maßnahmen entwickelt werden, die bestimmte Lifestyle-Faktoren wie Ernährung und Bewegung berücksichtigen.

Allerdings erhöht sich während des Älterwerdens auch die Wahrscheinlichkeit von Mutationen in den Zellen, die durch diverse lebensstilabhängige Faktoren beeinflusst werden [Iarmarcovai et al., 2008].

Wichtige Biomarker für DNA-Schäden stellen dabei Mikrokerne (MNI) dar, deren Frequenz mit Hilfe des Cytokinesis-block micronucleus cytome assay (CBMN) in peripheren Blutlymphozyten bestimmt werden können [Fenech, 2007]. Diese Methode ermöglicht eine sensitive und präzise Analyse von Chromosomen und DNA-Schäden [Fenech, 1997].

Die vorliegende Masterarbeit beschreibt altersbedingte Veränderungen im Körper, die Entstehungen und Auswirkungen von Mutationen sowie deren Folgen und Veränderungen während eines 18-monatigen Krafttrainings bei institutionalisierten Senioren in Wien. Die Untersuchung erfolgt mittels CBMN-Assay, bei diesem

Parameter wie Mikrokerne, nukleoplasmatische Brücken (NPBs), nukleare Buds (NBUDs), Apoptosen und Nekrosen berücksichtigt werden.

Die Arbeit wurde im Rahmen der Forschungsplattform „Active Ageing“ an der Universität Wien verfasst. Ziel der Studie war es die Auswirkungen von Krafttraining, Ernährungsoptimierung und kognitivem Training bei institutionalisierten Pensionistinnen und Pensionisten zu untersuchen. Dabei handelt es sich um eine beobachtungs- und kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie.

2. Literaturübersicht

2.1 *Aspekte des Alterns*

Altern ist ein komplexer, schrittweise und individuell stattfindender Prozess, der über viele Jahrzehnte andauert [Woodside und Young, 2006]. Zahlreiche Theorien versuchen das „Phänomen“ hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den Menschen zu erklären, jedoch ist eine Reihe von verschiedenen Mechanismen in Bezug auf das Altern bis heute noch ungewiss [Lata und Walia, 2007].

Es wird dennoch angenommen, dass der Alterungsprozess durch Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung, Strahlung und Mikroorganismen, aber auch durch genetische Modifikationen wie beispielsweise DNA - Schädigungen beschleunigt wird [Nigram et al., 2012].

Zusätzlich kommt es im Laufe des Alterns zu einer Vielzahl an physiologischen und sozioökonomischen Veränderungen, wie die Verminderung des Energieverbrauchs, das Sinken der Adaptionsfähigkeit und die Verlangsamung der Verdauungstätigkeit, die den Gesundheitszustand, speziell aber den Ernährungsstatus von älteren Menschen beeinflussen können [Elmadfa und Leitzmann, 2004]. Des Weiteren steigt die Inzidenz der körperlichen Beeinträchtigungen im Alter. Aufgrund von diversen gesundheitlichen Problemen wie Bluthochdruck, Herz-Kreislaufkrankungen, Schwerhörigkeit etc. kommt es bei rund ein Drittel der älteren Bevölkerung zu Einschränkungen in der Lebensweise [Woodside und Young, 2006]. Bemerkbar machen sich diese Auswirkungen bei Frauen bereits nach der Menopause und bei Männern im Alter von 65 + Jahren [Elmadfa und Leitzmann, 2004]. Um die Lebensqualität jedoch auch im Alter aufrecht zu erhalten, ist eine bedarfsgerechte Ernährung sowie ein gewisses Maß an körperlicher Bewegung unumgänglich [Woodside und Young, 2006].

Besonders schwierig ist dabei die Umsetzung in institutionalisierten Einrichtungen der Alterspflege. Während jüngere Bewohner häufig an Übergewicht leiden sind ältere Senioren oft von Unter - bzw. Mangelernährung betroffen [Elmadfa et al., 2012]. Des

Weiteren kommt es zu einem drastischen Anstieg der Abhängigkeit von Fremdhilfe nach dem Einzug in ein Heim [Abt-Zegelin und Reuther, 2011].

In Österreich bezogen im Jahr 2011 ca. 371.198 Personen ein Pflegegeld [Statistik Austria, 2013b]. Davon werden zurzeit rund 16 % der Pflegegeldbezieher im Alter von 76 - 90 Jahren stationär in Altenwohnheimen bzw. Pflegeheimen betreut [BMSAK, 2012].

2.1.1 *Veränderte Körperzusammensetzung*

Während des Alterungsprozesses verändert sich aufgrund von endogenen (z.B.: oxidativer Stress, hormonelle Veränderungen etc.) und exogenen Faktoren (Ernährung, Aktivität etc.) auch die Körperzusammensetzung [Marktl et al., 2002]. Dies führt einerseits zur Abnahme der fettfreien Körpermasse (lean body mass = LBM) und zur Verminderung des Gesamtkörperwassers, andererseits kommt es zum Aufbau der Fettmasse [Elmadfa und Leitzmann, 2004]. Das Körpergewicht bleibt dabei weitgehend unverändert erst in den späten Lebensabschnitten verringert sich auch der Fettanteil [Marktl et al., 2003].

Die Abnahme der fettfreien Masse äußert sich vorwiegend im Rückgang des Muskel- und Knochengewebes. Der Skelettmuskelanteil, der sich bis zum 75. Lebensjahr um fast 40 – 50 % vermindert, erleidet dabei den deutlichsten Verlust. Durch die Atrophie der Typ II Muskelfasern verringert sich die Muskelkraft, wodurch das Risiko für Stürze und Gebrechlichkeit im Laufe des Alterns zunimmt. Des Weiteren tritt ein Verlust der Muskelmasse meist im Zusammenhang mit einem Proteinabbau sowie mit der Abnahme des Knochenmineralgehaltes auf [Marktl et al., 2003].

Aber auch die Masse der inneren Organe wie Leber, Niere und Lunge können zwischen dem 30. und 75. Lebensjahr durchschnittlich um 30 % abnehmen, wobei diese unterschiedlich stark betroffen sein können. Während die Leber bis zum 70. Lebensjahr ca. 18 % ihres Maximalgewichtes verliert, verringert sich das Gewicht der Niere nur um etwa 9 % [Marktl et al., 2003].

2.1.2 Körperliches Training im Alter

Die Aufrechterhaltung der Mobilität und die damit verbundene Selbstständigkeit spielen im Alter eine wichtige Rolle. Um dem Verlust an Kraft, Ausdauer, Koordination und Flexibilität entgegenzuwirken, gewinnt der Faktor Bewegung immer mehr an Bedeutung [Mayer et al., 2011].

Der PAL („Physical Activity Level“), welcher das Vielfache des Grundumsatzes während eines Tages angibt, nimmt im Laufe des Alters teilweise drastisch ab [Haber, 2007]. Mangelnde körperliche Aktivität und Fitness stehen im direkten Zusammenhang mit Muskelschwäche, kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfälle, Bluthochdruck, Darmkrebs, Typ II Diabetes etc.. Des Weiteren ist das Risiko für Stürze und Verletzungen erhöht [Sari, 2011].

Durch regelmäßige körperliche Bewegung können diese Risikofaktoren minimiert werden. Eine prospektive Studie an älteren Frauen und Männern zeigte, dass ein hohes Maß an körperlicher Aktivität die Gefahr für Gebrechlichkeit um 10 Jahre reduziert [Schuit, 2006].

Des Weiteren ist ein aktiver Lebensstil mit einem niedrigen Erkrankungsrisiko an Demenz assoziiert. In zahlreichen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass je höher der tägliche Energieumsatz der über 60 - Jährigen ist, desto weniger leiden die Personen an neurodegenerativen Erkrankungen. Auch die Krebs - sowie Kreislauferkrankungen können bereits durch mehr als 3 Stunden Sport pro Woche reduziert werden [Haber, 2007].

Das American College of Sports Medicine (ACSM) und die American Heart Association veröffentlichten im Jahr 2007 erstmals Richtlinien zur körperlichen Aktivität im Alter. Die Empfehlungen wurden speziell für die Altersgruppe der über 65 – Jährigen entwickelt und berücksichtigen die möglichen körperlichen Beeinträchtigungen. Eine regelmäßige körperliche Aktivität setzt sich demnach aus Ausdauertraining, Krafttraining, Dehnübungen und Balancetraining zusammen [Gremeaux et al., 2012; Nelson et al., 2007].

körperliche Aktivität	Empfehlung
Ausdauer: mit mäßiger Intensität	30 Min. 5 Tage / Woche
mit starker Intensität	20 Min. 3 Tage / Woche
Muskeltraining	10 Min an mind. 2 Tage / Woche + 8 - 10 Wiederholungen
Dehnübungen	10 Min $\geq$ 2 Tage / Woche
Balancetraining	mind. 3 Tage / Woche

Tabelle 1: Richtlinien zur körperlichen Aktivität im Alter [Gremeaux et al., 2012]

Training zur Steigerung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit ist seit langem eine wichtige Empfehlung zur Prävention und Behandlung vieler chronischer und altersbedingter Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes Typ II, Bluthochdruck etc. [WHO, 2002; Evans et al., 1997]. Da während des Alterns die Muskelmasse sowie die Sauerstoffaufnahme durchschnittlich um 1 % pro Jahr verringert werden, ist ein regelmäßiges durchgeführtes Ausdauertraining empfehlenswert [Haber, 2007]. Dadurch steigert sich sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme also auch die Insulinwirkung. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass ein aerobes Training auch positive Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur aufweist [WHO, 2002; Evans et al., 1997].

Krafttraining wird empfohlen da es nachweislich zur Steigerung der Muskelmasse beiträgt sowie zur Aufrechterhaltung der Kraftleistungsfähigkeit führt. Strasser et al. (2009) zeigten in einer Studie, dass es auch im fortgeschrittenen Alter möglich ist Muskelkraft aufzubauen. Nach einem 6 monatigen Krafttraining 3 x wöchentlich konnte eine signifikante Steigerung der Maximalkraft um 15 – 30 % erzielt werden. Auch ein Zunahme der Lean Body Mass um $1,0 \pm 0,5$ kg konnte bei den älteren Probanden festgestellt werden [Sundell, 2011]. In einer Vielzahl an weiteren klinischen sowie epidemiologischen Studien konnte ein positiver Effekt auf die Mobilität und Senkung der Risikofaktoren bei älteren Menschen nachgewiesen werden [Mayer et al., 2011].

Die Richtlinien zur körperlichen Aktivität können jedoch im fortgeschrittenen Alter oft nicht eingehalten werden, trotzdem ergeben sich Vorteile. Bereits ein 30-minütiges

Training in Form von spazieren, walken oder schwimmen führt zur Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen [WHO, 2002]. Wichtig ist, dass die Intensität des Trainings langsam und schrittweise erhöht wird, denn das Training ist die einzige Prävention und Therapie zur Erhaltung der Selbständigkeit [Haber, 2007].

2.1.2.1 Osteoporose

Bei Osteoporose handelt es sich um eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochenmasse sowie eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. In weiterer Folge erhöht sich das Risiko für Knochenbrüche sowie die Anzahl an Frakturen [Coli G., 2013; Elmadfa und Leitzmann, 2004].

Das menschliche Skelett, welches aus über 200 Knochen aufgebaut ist, stellt das Grundgerüst unseres Körpers dar [Mutschler et al., 2007]. Während der gesamten Lebensdauer kommt es zu einem kontinuierlichem Ab bzw. Aufbau des dynamischen Knochengewebes [Mitchel und Streeten, 2013]. Besonders im Alter ist dieses Gleichgewicht gestört und die Knochensubstanz verliert aufgrund von Mineralverlust und Matrixalterung ihre Festigkeit sowie Elastizität [Bartl, 2010]. Um diesem Veränderungsprozess entgegenzuwirken ist es wichtig von Kindheit an genügend Knochenmasse aufzubauen. Zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr wird die maximale Knochendichte (PBM = peak bone mass) erreicht, danach droht eine negative Knochenbilanz [Elmadfa und Leitzmann, 2004; Bartl, 2010]. Des Weiteren ist eine geringe PBM mit einem erhöhten Osteoporoserisiko assoziiert [Lane, 2006].

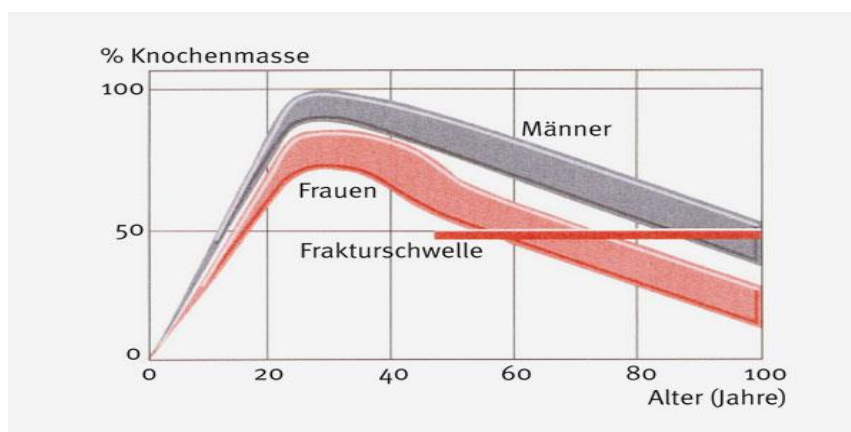


Abbildung 1: physiologische Knochenmasseveränderung bei Frauen und Männern [Bartl, 2010]

Osteoporose ist die am häufigsten auftretende Knochenkrankheit. Betroffen sind vorwiegend postmenopausale Frauen, die einen niedrigen Östrogenspiegel aufweisen, aber auch ältere Personen beiderlei Geschlechts. Des Weiteren kann eine Vielzahl an Faktoren wie beispielsweise ein schlanker Körperbau, negative Kalziumbilanz, Bewegungsmangel etc. die Entstehung beeinflussen. Ein besonderes Augenmerk muss daher auf die richtige Prävention und Therapie gelegt werden [Elmadfa und Leitzmann, 2004].

2.1.2.2 Sarkopenie

Sarkopenie bezeichnet den im fortschreitenden Alter auftretenden Verlust an Muskelmasse und die damit verbundene Einschränkung der Muskelfunktion [Dirks und Leeuwenburgh, 2005]. Auch wenn die genauen Mechanismen der Pathogenese noch nicht gänzlich geklärt sind, wird eine Vielzahl an internen und externen Faktoren für den Abbau der Muskelmasse verantwortlich gemacht [Dirks und Leeuwenburgh, 2005; Bauer et al., 2008].

Als interne Faktoren werden altersassoziierte hormonelle Veränderungen, wie die Abnahme von Wachstumshormonen, eine reduzierte Proteinsynthese sowie ein vermehrter Proteinabbau bezeichnet. Aber auch ein ungesunder Lebensstil gekennzeichnet durch unzureichende körperliche Bewegung und einem schlechten Ernährungszustand, sowie das Auftreten von neurodegenerative Erkrankungen etc. spielen als externe Faktoren eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Sarkopenie [Bauer et al., 2008; Volkert, 2009]. Vor allem bei älteren Menschen tritt die Krankheit multifaktoriell auf. Dies bedeutet, dass eine Vielzahl an Faktoren die Entstehung sowie den Verlauf der Sarkopenie beeinflussen [Cruz-Jentoft et al., 2010]. Nur bei etwa 30 % der Senioren wurde die Krankheit als alleinige Folge des Alterns diagnostiziert [Kaeding, 2006].

Ab einem Alter von 50 Jahren beginnt sich die Muskelmasse jährlich ungefähr um 1 - 2 % zu verringern, ab dem 70. Lebensjahr verliert der menschliche Skelettmuskel bis zu 3 % seiner Masse [Hohenstein et.al, 2011; Dirks und Leeuwenburgh, 2005] Da die Anzahl der älteren Personen weltweit stetig zunimmt, betrifft diese Krankheit eine

immer größer werdende Gruppe der Bevölkerung. So leiden bereits in Österreich rund 120.000 Pensionisten an Sarkopenie [Hohenstein et al., 2011]. Die Prävalenz der 60 – 70 Jährigen liegt dabei bei 5 – 15 %. In der Altersgruppe der 80 - Jährigen sind es schon etwa 11 – 50 % [Cruz-Jentoft et al., 2010].

Der Verlust der Muskelkraft verursacht eine erhöhte Anfälligkeit für Stürze und Frakturen. Für viele ältere Menschen bedeutet dies den Verlust ihrer unabhängigen Lebensweise, eine enorme Einschränkung der Lebensqualität sowie ein gesteigertes Mortalitätsrisiko [Hohenstein et al., 2011]. Die Entwicklung therapeutischer Maßnahmen stellt deshalb ein wichtiges Ziel für die Behandlung von Sarkopenie dar [Volkert, 2009].

Eine besondere Bedeutung wird dem Krafttraining als medizinische Trainingstherapie zugeschrieben [Hohenstein et al., 2011]. Dies kann prophylaktisch aber auch zur Behandlung von Sarkopenie bei älteren Menschen eingesetzt werden. Das progressive Krafttraining sollte 2 – 3 Mal wöchentlich durchgeführt werden um einen weiteren Abbau der Muskelmasse zu verhindern bzw. eine Steigerung der Muskelkraft zu erzielen [Haehling et al., 2010].

Zusätzlich sollte bei älteren Menschen auch auf eine nährstoffreiche Ernährung geachtet werden. Proteine vor allem aber essentielle Aminosäuren wie beispielsweise Leucin spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Muskelmasse [Morley, 2012; Hohenstein et al., 2011]. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen einer ausreichenden Vitamin D – Aufnahme und dem Anstieg der Muskelmasse festgestellt werden [Hohenstein et al., 2011].

2.1.2.3 Proteinbedarf bei körperlicher Aktivität

Eine ausreichende Eiweißzufuhr ist sowohl für die Muskelproteinsynthese (MPS) als auch für die Aufrechterhaltung der Muskelkraft essentiell [Wolfe et al., 2008]. Laut den Empfehlungen der DACH-Referenzwerte soll die Proteinzufuhr bei gesunden älteren Menschen 0,8 g pro kg Körpergewicht und Tag betragen. Dies entspricht den allgemeinen Empfehlungen für Erwachsene über 19 Jahre [DGE, 2013]. Neueren Erkenntnissen zufolge sind diese Mengen jedoch nicht ausreichend um einen erhöhten

Verlust an Muskelmasse vorzubeugen [Wolfe et al., 2008]. Vor allem für Athleten oder Personen die regelmäßig ein Krafttraining absolvieren, sollte die Proteinzufuhr bei mindestens 1,5 – 2 g /kg Körpergewicht pro Tag liegen [Sundell, 2011]. Zahlreiche Studien belegen, dass ein erhöhter Proteinbedarf im Alter einer negativen Stickstoffbilanz entgegenwirkt. Aber auch andere physiologische Prozesse wie Wundheilungen, Energiebalance usw. profitieren von einer erhöhten Proteinaufnahme [Wolfe et al., 2008].

Die Verfügbarkeit von essentiellen Aminosäuren (EAA) ist für die MPS von großer Bedeutung. Aktuelle Studien zeigen, dass die maximale Stimulation der Muskelproteinsynthese durch die Aufnahme von 15 g EAA erzielt wird. Dies entspricht einer Proteinzufuhr von 35 g pro Hauptmahlzeit (3 x täglich) während eines Tages [Wolfe et al., 2008]. Da eine Ernährungsumstellung bei älteren Menschen oft schwierig ist, wird die Form einer oralen Supplementierung empfohlen. Die Anreicherung mit hohen Mengen an Leucin konnte dabei nachweislich den Abbau an Muskelmasse am effektivsten verhindern [Lechleitner, 2010]. Eine zusätzlich adäquate Versorgung mit Kohlenhydraten ist notwendig um für eine optimale Glykogenspeicherung in den Muskeln zu sorgen [Sundell, 2011].

2.1.3 Ernährung im Alter

Die Ernährung stellt einen wichtigen Indikator für das Wohlbefinden und den Gesundheitszustand bei Senioren dar. Aufgrund von diversen sozialen und physiologischen Veränderungen erhöht sich das Risiko für Mangelerscheinungen in der zweiten Lebenshälfte [Volkert et al., 2013; Lamy et al., 1999].

Durch altersabhängige Modifikationen kommt es zur Verminderung des Grundumsatzes sowie zur Abnahme der körperlichen Aktivität [Ekmekcioglu, 2003]. Zusätzlich haben Krankheiten und in weitere Folge die Einnahme von Medikamenten negative Auswirkungen auf den Ernährungsstatus. So tragen viele Arzneimittel zum Gewichtsverlust im Alter bei und beeinflussen die Absorption sowie den Metabolismus von Nährstoffen [Lamy et al., 1999]. Häufig auftretende Appetitlosigkeit wird des Weiteren mit Kau und Schluckbeschwerden, Veränderungen der Mundflora, Probleme

der Zahnprothesen und Beeinträchtigung der Geruchs- und Geschmacksnerven assoziiert [Elmadfa und Leitzmann, 2004].

Obwohl der Energiebedarf im Alter reduziert ist, verändert sich der Bedarf an essentiellen Nährstoffen im Laufe des Lebens kaum. Daher gelten im Wesentlichen die allgemeinen Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung. Jedoch unter Berücksichtigung der körperlichen Veränderungen [Elmadfa und Leitzmann, 2004].

Hauptnährstoffe	Empfehlung für ≥ 65 – Jährige	
	Männer	Frauen
Protein (g)	54 g	44 g
Energie (kcal)	2300 kcal/Tag	1800 kcal/Tag
Fett (% der Energie)	30%	30%
Ballaststoffe (g)	30 g	30 g
Wasser (ml)	1310 ml	1310 ml

Tabelle 2: Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr pro Tag [D-A-C-H, 2012]

2.1.3.1 Auswirkung auf die Gesundheit

Eine unzureichende Nährstoffzufuhr beeinträchtigt nicht nur den Gesundheitszustand, sondern verzögert auch den Heilungsprozess bei vorliegenden Krankheiten. In Österreich stellt bei älteren Menschen speziell die Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen ein gewisses Problem dar. Vor allem Vitamin D wird von 95 – 97 % der Senioren in unzureichenden Mengen aufgenommen. Weitere Defizite konnten in der Vitamin A und Vitamin C Versorgung festgestellt werden [Elmadfa et al., 2012].

Die Prävalenz der Mangelernährung verändert sich ebenfalls je nach Lebens- und Gesundheitssituation mit zunehmendem Alter. Rund 14 % der in Privathäusern lebenden Senioren sind von einer Mangelernährung betroffen. Nach einem Krankenhausaufenthalt bzw. nach Einzug in ein Altersheim erhöht sich die Prävalenz der Mangelernährten weiter auf 28 – 42 % [Rasheed und Woods, 2013]. Die Folgen sind schwerwiegend und wirken sich in Form eines Gewichtsverlustes mit Abnahme der Muskelmasse aus. In weiterer Folge kommt es zur erhöhten Sturzgefahr und zu Einschränkungen der Selbstständigkeit [Volkert et al., 2013].

Aber auch Übergewicht ist eine ernstzunehmende Stoffwechselstörung, die bei rund 1/3 der Senioren in Österreich auftritt [Elmadfa et al., 2012]. Das hohe Körpergewicht führt zu Einschränkungen in der Beweglichkeit und erhöht das Unfallrisiko. Des Weiteren steht es im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von zahlreichen Folgeerkrankungen wie beispielsweise Diabetes, Arteriosklerose, Herz-Kreislauferkrankungen und Depressionen [Elmadfa und Leitzmann, 2004].

2.2 Mutationen und chromosomale Veränderungen im Alter

Mit zunehmendem Alter treten strukturelle und funktionelle Veränderungen im menschlichen Körper auf, wodurch die Homöostase beeinträchtigt und die Anfälligkeit für altersbedingte Erkrankungen erhöht wird. Ausgelöst werden diese Effekte aufgrund von genetischer - programmierter Prozesse bzw. durch exogene / endogene genetische Modifikationen. Die Akkumulation von Zellschäden (Anstieg von hochreaktiven Radikalen) und Mutationen (Verminderung der DNA-Reparatur) spielen eine wesentliche Rolle bei einer erhöhten Instabilität des Genoms [Bolognesi et al., 1999; Orta und Günebakan, 2012].

Mutationen, welche entweder aus Körperzellen oder Keimzellen entstehen, treten meist spontan auf. Vor allem somatische Mutationen werden mit der Zellalterung assoziiert. Um diesen Veränderungen entgegen zu wirken besitzen die menschlichen Zellen verschiedene Mechanismen, welche für die Schadenserkenkung und Reparatur zuständig sind. Im Alter kommt es jedoch zu einer Abnahme der DNA-Reparaturkapazität, wodurch DNA-Schäden nur mehr ungenügend oder fehlerhaft wieder hergestellt werden können. In weiterer Folge führt es zum Verlust der Zellteilungskontrolle oder ein programmierter Zelltod (Apoptose) kann ausgelöst werden [Mutschler et al., 2007; Murken et al., 2006].

Freie Radikale, insbesondere die Form von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) haben einen weiteren entscheidenden Einfluss auf den Alterungsprozess. Diese sind in der Lage wichtige Zellstrukturen zu schädigen, wodurch es zum Auftreten von chemischen Zellläsionen kommt [Mutschler et al., 2007].

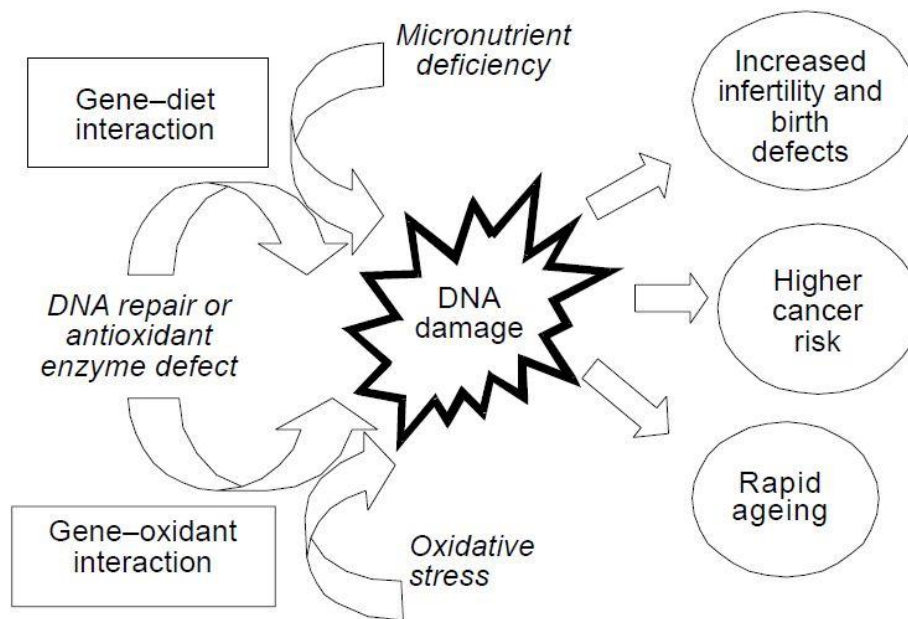


Abbildung 2: Ursachen von DNA-Schäden sowie deren Folgen [nach Fenech, 2003]

2.2.1 Mikrokerne in Assoziation mit Alter, Geschlecht und Lebensstil

Die vorhandene Instabilität des Genoms, welche auch als Chromosomenschädigung bzw. als Chromosomenverlust bezeichnet werden kann, wurde als erste genetische Veränderung mit dem Alter assoziiert [Bolognesi et al., 1999; Orta und Günebakan, 2012] und in weiterer Folge mit Hilfe der Mikrokern - Technik (CBMN-Assay) eruiert. Die Mikrokerne stellen somit wichtige Biomarker für chromosomale Veränderungen dar [Fenech und Bonassi, 2011].

Die Bildung von Mikrokernen konnte wie bereits erwähnt mit dem Alter sowie dem Geschlecht in Zusammenhang gebracht werden. Eine Vielzahl an Studien weltweit belegen, dass die Anzahl von MNi in peripheren Blutlymphozyten (PBL) sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Laufe des Lebens kontinuierlich ansteigen. Wobei die MNi-Frequenz in der weibliche Bevölkerung tendenziell höher liegt. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass der Verlust des X-Chromosoms gehäufte auftritt im Gegensatz zum Verlust des Y-Chromosoms und Frauen zwei Kopien des X-Chromosoms besitzen [Fenech und Bonassi, 2011].

Aber auch eine Unterversorgung mit bestimmten Mikronährstoffen, ein erhöhter Tabakkonsum sowie zahlreiche weitere Lebensstilfaktoren haben Einfluss auf die

Entstehung von DNA-Schäden und in weitere Folge auf die Entwicklung von diversen Erkrankungen [Fenech und Bonassi, 2011; Thomas et al., 2011].

In einer aktuellen bosnischen Studie wurden die bereits beschriebenen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Lebensstil auf die Mikrokernfrequenz in peripheren Blutlymphozyten analysiert. Insgesamt wurden 100 Personen im Alter zwischen 16 – 75 Jahren für die Studie ausgewählt. Die Ergebnisse bestätigen die Zunahme der Mikrokernanzahl in Zweikernzellen während des Alterungsprozesses. Während Frauen eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Alter und der Anzahl an MNi aufwiesen, konnte bei Männern ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl NBuds festgestellt werden. Des Weiteren wurde die Entstehung von Mikrokernen begünstigt, wenn in den Familien eine Krebserkrankung vorlag. Auch die Anzahl an Zigaretten pro Tag bzw. die Anzahl an Rauchjahren konnten mit einer erhöhten Mikrokernfrequenz assoziiert werden. Dieser Effekt konnte jedoch nur bei Männern beobachtet werden [Nefic und Handzic, 2013].

2.2.2 Krankheiten

2.2.2.1 Krebs

Die Krebsentstehung basiert auf einem mehrstufigen Prozess, welcher sich aus den Phasen der Initiation, Promotion und Progression zusammensetzt [Elmadfa, 2004]. Die Krebsursache kann auf Erbgutveränderungen wie genomische Instabilität und / oder defekte DNA –Reparaturenzyme zurückgeführt werden. Ein stabiles Genom ist daher essentiell für die Aufrechterhaltung einer normalen Zellfunktion [El-Zein et al., 2011]. Ab dem 40. Lebensjahr kommt es zu einer gesteigerten Krebsinzidenz aufgrund einer zunehmenden Akkumulation von DNA-Schäden [Cook et al., 2003; Murken et al., 2006].

Zur Erfassung von genotoxischen Veränderungen in malignen Zellen können nicht nur Tumorgewebeproben zur Analyse heran gezogen werden, sondern auch periphere Blutlymphozyten, da die Mikrokernanzahl direkt mit dem Auftreten von Krebs korreliert [Jagetia et al., 2001].

Bonassi et al. untersuchten in einer groß angelegten internationalen Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen der Mikrokernhäufigkeit und dem Krebsrisiko gesunder Personen. Für die Studie wurden 6718 Personen aus 10 verschiedenen Ländern ausgewählt und im Zeitraum von 1980 – 2002 untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass das Krebsrisiko bei Probanden mit einer mittleren oder erhöhten Mikrokernfrequenz signifikant höher ist. Am Häufigsten wurden Kolon-, Rectum-, Magen- Lungen-, Brustkrebs diagnostiziert [Bonassi et al., 2007].

Des Weiteren konnte eine unzureichende Nährstoffzufuhr mit einer Krebsentstehung und in Folge dessen mit einer gehäuften Mikrokernfrequenz assoziiert werden. Vor allem antikanzerogen wirkende Vitamine wie Folsäure, Calcium, Vitamin E und Niacin können in zu geringen Mengen die Entwicklung von Chromosomenschäden beeinflussen [Bonassi et al., 2007].

2.2.2.2 Neurodegenerative Erkrankungen

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung nimmt die Anzahl an neurodegenerativen Krankheiten wie Morbus Alzheimer (AD) und Morbus Parkinson (PD) bei älteren Menschen stetig zu [Rodrigues et al, 2013]. Bei diesen bislang unheilbaren Erkrankungen kommt es zu langsam auftretenden Störungen des zentralen Nervensystems, die durch den fortschreitenden Verlust von Nervenzellen gekennzeichnet sind. Des Weiteren führt es zur Beeinträchtigung der Motorik sowie des Gedächtnisses [Rahmen, 2007]. Als mögliche Ursache von neurodegenerativen Krankheiten wird eine Kombination aus genetischen Veranlagungen sowie Störungen im Proteinstoffwechsel bzw. beim Proteinabbau genannt [Cuny, 2012].

Um neurodegenerative Krankheiten in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen, ist die Erforschung eines verlässlichen Biomarkers von großer Bedeutung. Im Jahr 1997 wurde erstmals der CBMN-Assay zur Untersuchung von chromosomalen Schäden bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen angewendet. Eine erhöhte Mikrokernhäufigkeit konnte vor allem bei AD-Patienten festgestellt werden. Weitere Studien bestätigen das gehäufte Auftreten von Mikrokernen in peripheren Blutlymphozyten bei Patienten mit AD sowie PD, jedoch ist die Bildung der MNi

zwischen den Krankheiten unterschiedlich. Bei Parkinson – Patienten erfolgt die Entstehung von Mikrokernen aufgrund von Chromosomenbrüchen, die möglicherweise durch oxidativen Stress ausgelöst wurden. Chromosomenmalsegregation ist wiederum der Auslöser für die gesteigerte Mikrokernhäufigkeit bei Personen mit Alzheimer [Migliore et al., 2011].

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Folat-Metabolismus und Alzheimer beobachtet werden. Viele Studien zeigen, dass AD-Patienten an einem Folat sowie Vitamin B12 – Mangel leiden [Migliore et al., 2011]. Folsäure stellt einen essentiellen Co-Faktor bei der Synthese von Purinen und Pyrimidinen dar [Elmadfa, 2004]. Ist dieser Stoffwechsel gestört, erhöht sich das Risiko für Chromosomenschäden (siehe Punkt 2.4.1.) [Fenech, 2010]. Des Weiteren ist ein Mangel an Folsäure mit einem erhöhten Homocysteinspiegel assoziiert. Diese Faktoren werden ebenfalls mit einer gesteigerten MNI- Häufigkeit in Verbindung gebracht [Migliore et al., 2011].

2.2.2.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) stellen die Haupttodesursache in den westlichen Ländern dar. Zahlreiche lebensstilabhängige Faktoren sowie pathologische Prozesse wie beispielsweise chronische Entzündungen, oxidativer Stress und genomische Instabilität begünstigen die Entstehung von koronaren Erkrankungen [Shulka et al., 2010; Andreassi et al., 2011].

Atherosklerose ist dabei die am häufigsten resultierende Ursache peripherer Durchblutungsstörungen. Aufgrund von chronischen Entzündungsreaktionen kommt es zur Ansammlung von atherosklerotischem Plaque an den Gefäßwänden. Des Weiteren wird die Entwicklung von Läsionen an den Gefäßen mit der Wirkung von reaktiven Sauerstoffspezies assoziiert [Mahmoudi et al., 2006; Botto et al., 2001].

Die chromosomalen Veränderungen bzw. das Auftreten von DNA-Schäden während des Krankheitsverlaufes konnte unter anderem mit der Mikrokernhäufigkeit als Marker festgestellt werden. Langzeitstudien bestätigen die signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten Mikrokernfrequenz und dem Auftreten bzw. der Schwere von koronaren Herzerkrankungen [Andreassi et al., 2011].

2.2.2.4 Diabetes Mellitus

In den letzten Jahrzehnten konnte ein deutlicher Anstieg an Diabetes-Erkrankungen beobachtet werden. Ca. 90 % der Betroffenen leiden an Diabetes Mellitus Typ II. Die Entwicklung der Krankheit resultiert vorwiegend aus einem ungesunden Lebensstil mit wenig körperlicher Aktivität und schlechter Ernährung [WHO, 2013]. Des Weiteren wird es mit zahlreichen Folgeerkrankungen wie Atherosklerose, Nierenerkrankungen, Blindheit etc. assoziiert [Zuniga-Gonzalez et al., 2007]

Die Akkumulation von Oxidationsprodukten, welche zu Schäden Makromolekülen Proteinen, Lipiden und der DNA führen, begünstigt die Entstehung von Diabetes [Blasiak et al., 2004]. Zusätzlich erhöht sich das Potential für teratogene und kanzerogene Komplikationen [Zuniga-Gonzalez et al., 2007]. Des Weiteren konnte bei Diabetikern eine verminderte antioxidative Abwehrkapazität, eine reduzierte Aktivität an Glutathion - Peroxidase, Katalase und Superoxiddismutase festgestellt werden [Blasiak et al., 2004]. Zahlreiche evidenzbasierte Studien zeigen, dass Chromosomenschäden gehäufte in Diabetes Typ II-Patienten auftreten als bei Diabetikern des Typ I [Andreassi et al., 2011].

2.3 Einfluss der Ernährung auf Chromosomenschäden

Eine adäquate Nährstoffversorgung spielt eine wesentliche Rolle für die Aufrechterhaltung eines stabilen Genoms [Ames, 2006]. Die Auswahl, die Menge bestimmter Lebensmittel sowie die Aufnahme von Supplementen haben einen bedeutenden Einfluss auf die zelluläre Konzentration von Mikronährstoffen welche als Co - Faktor für die DNA - Synthese bzw. für DNA - Reparaturen gebraucht werden. Des Weiteren sind Enzyme und Proteine an diesem Prozess sowie an der Chromosomensegregation beteiligt. Vitamine und Mineralstoffe werden dabei in Form eines Substrats, als Co-Faktor oder als Bestandteil eines Enzyms benötigt [Fenech und Bonassi, 2011].

Sowohl ein Mikronährstoffmangel als auch ein Überangebot an Nährstoffen können eine Schädigung der DNA verursachen. Aber auch Interaktionen zwischen mehreren Nährstoffen bzw. zwischen Nährstoffen und Genen haben Einfluss auf die

Genomstabilität in Abhängigkeit des individuellen Erbgutes [Fenech, 2010a; Thomas et al., 2011].

Die Ergebnisse einer randomisierten Studie bestätigen, dass mindestens neun Mikronährstoffe (Vitamin E, Retinol, Folat, Niacin, Riboflavin, Pantothensäure, β -Carotin und Biotin) und ein Mineralstoff (Calcium) das Genom beeinflussen. Während dieser 12 – monatigen Studie wurde bei 190 Personen, welche ein durchschnittliches Alter von 47,8 Jahren aufwiesen, das Ernährungsverhalten mittels Food Frequency Questionnaire (FFQ) bestimmt. Zusätzlich wurde die Schädigung des Genoms in peripheren Blutlymphozyten mit Hilfe des CBMN - Assay untersucht. Der MNI- Index wurde gewählt, da dieser ein ausgezeichneter und sensibler Biomarker für die Identifizierung ernährungsbedingter Faktoren in Zusammenhang mit dem Auftreten von genomischen Instabilitäten darstellt. Eine erhöhte Aufnahme der Mikronährstoffe Vitamin E, Retinol, Folat, Niacin, β -Carotin und Calcium zeigten im Gegensatz zu einer geringen Aufnahme eine signifikante Senkung der Mikrokern-Frequenz. Eine erhöhte Menge an Riboflavin, Pantothensäure und Biotin sorgten hingegen für eine gesteigerte Instabilität des Genoms [Fenech et al., 2005; Fenech und Bonassi, 2011].

Des Weiteren konnte in einigen Studien eine unzureichende Mikronährstoffversorgung mit schwerwiegenden Krankheiten wie beispielsweise Krebs, neurodegenerativen und kardiovaskulären Erkrankung in Verbindung gebracht werden [Ames, 2006; Fenech, 2010a; Fenech 2003].

2.3.1 Folsäure und Vitamin B12

Den beiden Mikronährstoffen Folsäure und Vitamin B12 wird eine besondere Bedeutung im DNA-Metabolismus zugeschrieben [Fenech, 2001].

Folsäure gehört zur Gruppe der essentiellen B - Vitamine und kommt natürlicherweise in Brokkoli, diversen Kohlgewächsen, Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen vor. Folat kann in verschiedenen Formen wie Folsäure, Dihydrofolat und Formen des Tetrahydrofolats auftreten [Dhillon et. al., 2011]. Des Weiteren wird Folsäure für die Synthese von Deoxythmidinmonophosphat (dTMP) aus Deoxyuridinmonophosphat (dUMP) benötigt. Liegt ein Folsäuremangel vor, kommt es zur Akkumulation von dUMP, wodurch statt

Thymin vermehrt die Base Uracil in die DNA eingebaut wird. Diese Veränderung deutet darauf hin, dass eine übermäßige Uracil - Aufnahme in die DNA neben Punktmutationen auch Einzel - und Doppelstrangbrüche, Chromosomenbrüche und die Bildung von Mikrokernen verursachen kann [Fenech, 2001; Fenech 2010b, Thomas et al., 2011].

Ein Mangel an Vitamin B12 zeigt ähnliche Auswirkungen auf [Thomas et al., 2011]. Vitamin B12 wird als Co - Faktor für die Synthese von Methionin benötigt. Dabei kommt es zur Umwandlung von Homocystein zu Methionin. Eine geringe Aufnahme von Vitamin B12 und Folsäure führt sowohl unabhängig voneinander als auch gemeinsam zur Entstehung von Chromosomenschäden. In vivo konnte eine Mikrokern-Formation sowie eine erhöhte Konzentration von Homocystein im menschlichen Blut festgestellt werden [Dhillon et al., 2011]. Diese auftretenden Defekte stellen einen Risikofaktor für Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Des Weiteren wird die Entwicklung von neurologischen Störungen und Anämien gefördert [Fenech, 2001].

Eine Reihe an Studien, welche die Aufnahme von Folsäure und Vitamin B12-Konzentrationen in Zusammenhang mit Chromosomenschäden und einen erhöhten Homocysteinspiegel untersuchten, bestätigen die bereits beschriebenen Auswirkungen [Fenech, 1999].

2.3.2 Antioxidantien

Antioxidantien wirken als sogenannte Schutzstoffe, die im Körper unerwünschte Oxidationen von verschiedenen Molekülen wie reaktiven Sauerstoffverbindungen verhindern [Watzl und Leitzmann, 2005]. Diese werden entweder im menschlichen Körper selbst synthetisiert oder durch die tägliche Nahrung in Form von Obst und Gemüse bzw. durch die Einnahme von Supplementen zugeführt [Siems, 2005; Dusinska et al., 2003]. Zu den wichtigsten Nahrungsantioxidantien zählen Vitamin C, Tocopherole, Carotinoide, Flavonoide und andere sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe [Siems, 2005].

Ascorbinsäure ist ein wasserlösliches Vitamin, welches vor allem in Paprika, Zitrusfrüchten und Kartoffeln in hohen Mengen vorkommt [Elmadfa, 2004]. Des

Weiteren weist Vitamin C sowohl eine antioxidatives als auch pro - oxidatives Potenzial auf. Als Pro – Oxidans ist es an der Reduktion von DNA – gebundenen Anionen wie Kupfer und Eisen beteiligt. Dadurch können Hydroperoxide und in weiterer Folge die Bildung von hochreaktiven Hydroxylradikalen reduziert werden. Die Interaktion dieser Hydroxylradikale verursacht DNA - Einzel oder Doppelstrangbrüche sowie die Entstehung von Mikrokernen [Thomas et al., 2011].

Die antioxidative Kapazität von Vitamin C beruht auf der geringen Reaktivität des Semi - Hydroascorbat Radikals. Epidemiologische Evidenzen deutet darauf hin, dass eine erhöhte Zufuhr an Vitamin C-reichen Lebensmitteln das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen um 50 % reduzieren kann [Thomas et al., 2011].

Auch der Einsatz von kombinierten Antioxidantien (Vitamin A, C und E) in Form eines Supplementes dürfte vor allem in der älteren Bevölkerung eine wesentliche Rolle bei der Minimierung von DNA – Schäden spielen. In einer doppel-blinden randomisierten Studie erhielten 80 Probanden im Alter zwischen 45 - 70 Jahren täglich 4 Wochen lang, eine Multivitaminkapsel. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verringerung an oxidativen DNA – Schäden [Riberio et al., 2007].

2.4 Einfluss körperlicher Aktivität auf Mutationen und chromosomale Veränderungen

Ein regelmäßig moderat durchgeführtes Training führt zur Adaption, wodurch allgemeine bzw. spezifische Veränderungen im Funktionssystem sowie in diversen Organen festgestellt werden. Dies zeigt sich beispielsweise in einem verbesserten kardiovaskulären System, einer gesteigerten kognitiven Leistungsfähigkeit sowie in einer Zunahme der Muskelmasse und der Muskelkraft [Radak, et al., 2002]. Akutes intensives Training hingegen verursacht möglicherweise die Bildung von ROS und die Induktion von oxidativen Stress [Reichold et al., 2009]. Ob es auch einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten von Mutationen und Chromosomenschäden gibt, konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Bis jetzt liegen einige wenige Studien diesbezüglich vor [Reichold et. al, 2008].

Die Entstehung von DNA – Schäden nach einem extrem erschöpfenden Training konnte in einer Studie von Schiffel et al. festgestellt werden. 6 Probanden im Alter zwischen 26 und 30 Jahren mussten nach einer 16 - minütigen Aufwärmphase 2 Sprints zurücklegen. Die Blutproben wurden mittels CBMN-Assay analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass 24 bis 48 Stunden nach der körperlichen Belastung die Mikrokernfrequenz signifikant anstieg. Diese Studie lässt vermuten, dass ein intensives Training die Mutationsrate steigert [Schiffel et al., 1996].

Auch Hartmann et al. zeigten in einer Studie, dass ein körperlich anstrengendes Training signifikante DNA – Schäden in weißen Blutkörperchen verursacht. Vor dem Rennen und 6 Stunden sowie 24 Stunden nach der körperlichen Belastung bei dem die 3 Probanden (Durchschnittsalter von 30 Jahren) bis zur Erschöpfung laufen mussten, konnte eine erhöhte DNA – Schädigung beobachtet werden. Entstanden sind diese DNA – Defekte vermutlich aufgrund von oxidativem Stress [Hartmann et al, 1994].

Belegt wurde dieses Ergebnis mit der drauffolgenden Studie der Arbeitsgruppe, in der Probanden zusätzlich 14 Tage vor Durchführung der körperlichen Anstrengung täglich ein Vitamin E - Supplement (120 mg) einnahmen. In dieser Zeit kam es zu einer deutlichen Steigerung der Vitamin E – Serumkonzentration. Des Weiteren konnte bei einer Mehrheit der Probanden einer Reduktion von DNA – Schäden nach einem erschöpfenden Ausdauerlauf erzielt werden [Hartmann et al., 1995]. Durch die Freisetzung von endogenen und exogenen Antioxidantien schützt der Körper die Makromoleküle vor einer Schädigung [Wagner et al., 2010]. Vitamin E wird vermehrt im Muskel aufgenommen und hemmt die Lipidperoxidation nach einem akuten intensiven Training [Hartmann et al., 1995].

Dass ein übermäßiges Ausdauertraining (3,8 km Schwimmen, 180 km Radfahren und 42 Laufen) wiederum keine langfristigen DNA – Schäden bei gut trainierten Personen verursacht, zeigte eine Studie an 20 Ironman-Athleten. Für die Untersuchung wurden Blutproben vor sowie 20 Minuten, 5 und 19 Tage nach dem Wettbewerb entnommen. Ein Verzicht auf Mikronährstoff – Supplemente 6 Wochen vor dem Rennen wurde empfohlen um mögliche Interaktionen zu verhindern.

Die Ergebnisse zeigten, dass bereits 20 Minuten nach dem Triathlon eine signifikante Abnahme der Mikrokernfrequenz verzeichnet werden konnte. Bis zum 19. Tag nahm die Anzahl an MNi weiter ab [Reichhold et al., 2008].

3. Material und Methode

3.1 Studiendesign

Im Jahr 2011 wurde die Forschungsplattform „Active Ageing“ an der Universität Wien, eine Kooperation der Fakultät für Lebenswissenschaften und dem Zentrum für Sportwissenschaften, gegründet. Im Rahmen einer 18 - monatigen Studie untersucht die Plattform die Auswirkungen von Ernährung und Bewegung auf die Gesundheit, die Mobilität und das Wohlbefinden von älteren institutionalisierten Menschen in Wien. Es handelte es sich dabei, um eine randomisierte, beobachtete - blinde und kontrollierte Interventionsstudie, die von der Ethikkommission der Stadt Wien genehmigt wurde. Die Probanden wurden zufällig und mit Zustimmung der Pensionisten in drei Parallelgruppen eingeteilt.

Im Rahmen dieser Studie wurden viele verschiedene physiologische und biochemische Parameter mit molekularbiologischen und zellbiologischen Methoden analysiert. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es das Mikrokernvorkommen mit Hilfe der CBMN-Assay Methode zu ermitteln.

3.1.1 StudienteilnehmerInnen

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in fünf ausgewählten Häusern des KWP (Kuratorium Wiener Pensionisten-Wohnhäuser). Mittels Poster und Informationsblättern wurde auf die Studie aufmerksam gemacht. Für interessierte Bewohner und dessen Angehörigen wurden zusätzlich Informationsveranstaltungen zur Vorstellung der Studie abgehalten. Im Anschluss wurden die potentiellen Probanden auf mögliche Ausschlusskriterien (siehe 3.2.2) untersucht.

Insgesamt wurden 105 Pensionisten im Alter von 65 – 98 Jahren für die Studie ausgewählt, ca. 88 % davon sind weiblich. Im Laufe der Studie beendeten leider 43 Probanden ihre Mitarbeit frühzeitig. Gründe für das Ausscheiden waren Erkrankungen wie beispielsweise Demenz, Knochenbrüche etc. oder Krankenhausaufenthalte.

3.1.2 Ein und Ausschlusskriterien

Um an dieser Studie teilnehmen zu können, wurden bestimmte Auswahlkriterien festgelegt und diese anschließend durch ein Ärzteteam bestätigt. Die Studienteilnehmer mussten ein Mindestalter von 65 + Jahren, sowie einen guten geistigen und körperlichen Zustand aufweisen. Mit Hilfe eines „Mini-Mental State-Test“ wurden die kognitiven Funktionen der Probanden überprüft (≥ 23 Punkte). Um die körperliche Leistungsfähigkeit zu erfassen, mussten die Studienteilnehmer in der Lage sein, eine 10 m Strecke ohne Hilfsmittel zu bewältigen. Des Weiteren wurde eine sogenannte Short Physical Performance Battery (SPPB) durchgeführt. Dieser validierte Test, bei dem die Probanden mindestens 4 Punkte erreichen mussten, gibt Hinweise auf mögliche körperliche Beeinträchtigungen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen, die an chronischen oder schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen, unbehandelte Hypertonie, instabile Angina pectoris etc. litten. Weitere Ausschlussgründe waren diabetische Retinopathie, manifeste Osteoporose, die Einnahme von Antikoagulantia und Cortison-haltigen Medikamenten. Ein regelmäßiges Krafttraining innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn oder eine geringe Teilnahmebereitschaft ($\leq 70\%$) an den festgelegten Trainingseinheiten führte ebenfalls zum Ausschluss.

3.1.3 Studienablauf

Die Studie wurde für 1½ Jahre angesetzt. In diesem Zeitraum wurden die Probanden von einem interdisziplinären Expertenteam aus den Fachgebieten der Ernährungswissenschaften, Sportwissenschaften und Pharmakognosie beobachtet und analysiert. Des Weiteren wurde ein spezielles zielgruppengerechtes Ernährungs- und Bewegungsprogramm entwickelt, um den Einfluss auf die Lebensqualität und den körperlichen Zustand der Pensionisten zu untersuchen.

Eine Veränderung des Lebensstils könnte einen positiven Nebeneffekt auf die Schmerzlinderung und die Verminderung der Medikamenteneinnahme bewirken.

Das Bewegungsprogramm setzt sich aus einer Kombination aus Kraft- und Stabilitätstraining zusammen und wird individuell an die Probanden angepasst. Dabei handelt es sich vorwiegend um Übungen mit dem eigenen Körpergewicht, die zwei Mal wöchentlich zu je 50 Minuten durchgeführt wurden.

Im ersten Studienhalbjahr wurde das Krafttraining von qualifizierten Sportwissenschaftlern geleitet. In weiterer Folge sollten die Probanden im zweiten Halbjahr die Sporteinheiten teilweise selbständig und im zweiten Jahr komplett eigenständig weiterführen.



Abbildung 3: Studienteilnehmer beim Training [Privat, 2013]

Um eine Ernährungsoptimierung zu erreichen bekommt eine Gruppe der Studienteilnehmer zusätzlich ein spezielles Getränk verabreicht, um einen möglichen vorliegenden Nährstoffmangel auszugleichen. Dies erfolgt in Form eines Supplementes, da in diesem Alter eine Ernährungsumstellung schwierig durchzusetzen ist.

Die Kontrollgruppe wird als kognitive Gruppe in dieser Studie geführt, um den Faktor der Sozialisierung auszuschließen.

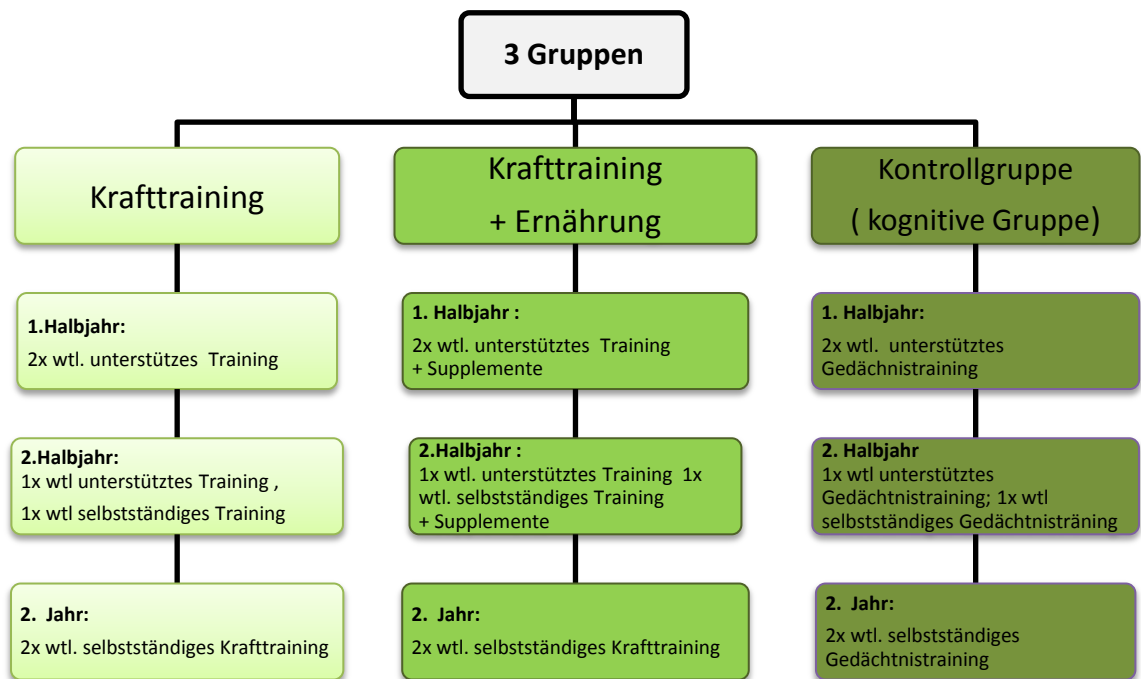


Abbildung 4: Überblick des Studienablaufs

Zu allen Untersuchungsterminen wurden funktionelle Tests der körperlichen Fähigkeit sowie Krafttests durchgeführt. Des Weiteren wurden anthropometrische Daten wie Körpergröße, Körpergewicht etc. erhoben. Mittels Fragebögen wurden die Ernährungsgewohnheiten, der Ernährungsstatus, die Alltagsaktivitäten usw. der Probanden festgestellt. Für die Bestimmung der Laborparameter wurde den Studienteilnehmern regelmäßig Blut abgenommen.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Erhebungen des Untersuchungsintervalls T4 und T5 (12 Monate bzw. 18 Monate nach Beginn der Studie).

Codierung	Untersuchungstermine
T1	Ausgangswert
T2	nach 3 Monaten Intervention
T3	nach 6 Monaten Intervention
T4	nach 12 Monaten Intervention
T5	nach 18 Monaten Intervention

Tabelle 3: Codierung der Untersuchungstermine

Haus	T1 (n)	T2 (n)	T3 (n)	T4 (n)	T5 (n)
Atzgersdorf	17	14	14	10	8
Hohe Warte	21	21	18	16	15
Leopoldau	28	26	22	19	18
Mühlengrund	18	18	17	12	11
Trazerberg	13	10	9	8	4
Gesamt	97	89	80	65	56

Tabelle 4: Wohnhäuser und Anzahl der Studienteilnehmer zu den jeweiligen Untersuchungsterminen

3.1.4 Ort der Studie – KWP

Die Studienteilnehmer leben in fünf verschiedenen Häusern des Kuratoriums Wiener Pensionistenheime. Das KWP ist ein gemeinnützig geführter Fond, der durch die Stadt Wien gefördert wird. Insgesamt besitzt die Organisation 31 Heime und ist somit die größte in Österreich. Des Weiteren werden zurzeit rund 8500 Pensionisten betreut und mit großen Freizeitangeboten wie beispielsweise Kegelclub, Gedächtnistraining usw. unterhalten [KWP, 2013].

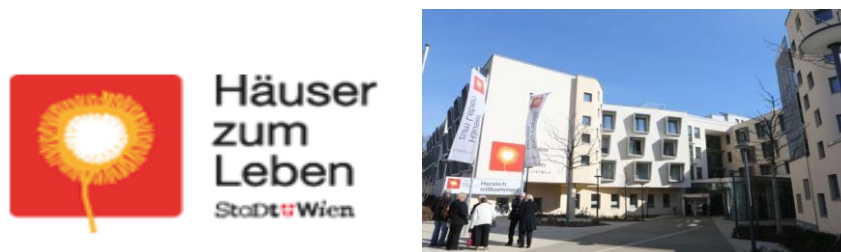


Abbildung 5: Logo und Haus des KWP [KWP, 2013]

3.2 Trainingsintervention

Das Krafttraining wurde in Kleingruppen von maximal 15 Personen abgehalten. Die Gesamtdauer einer Übungseinheit betrug 50 Minuten und gliederte sich in drei Abschnitte.

Begonnen wurde das Training mit einer 10 minutigen Aufwärmphase in der Koordinations- und Balanceübungen durchgeführt wurden. Der Hauptteil bestand aus sechs bis acht Krafttrainingsübungen zu jeweils zwei Sätzen. Dabei trainierten die Studienteilnehmer die Muskelgruppen der Beine, des Rückens, der Brust, der Schulter,

der Arme und des Bauches. Die Übungen sollten acht bis zehn Mal bei einer Intensität von 60 – 80 % des „One Repetition Maximums“ (RM) wiederholt werden. Zum Abschluss folgten zehnminütige Entspannungsübungen.

Krafttraining		
Aufwärmen	Hauptteil	Schluss
Koordinations- und Balancetraining	Muskeltraining mit Steigerung der Intensität	Entspannungsübungen
10 Minuten	30 Minuten	10 Minuten

Tabelle 5: Phasen des Krafttrainings

Die speziellen Trainingseinheiten wurden nach den Richtlinien des ACSM und der österreichischen sportwissenschaftlichen Gesellschaft entwickelt. Die Übungen wurden so gewählt, dass diese einfach und mit sehr wenigen Hilfsmitteln bewältigt werden konnten. Hauptsächlich wurde daher mit dem eigenen Körpergewicht oder unter Verwendung von Stühlen oder Therabändern trainiert.

3.3 Ernährungsintervention

Die Studienteilnehmer der Ernährungsintervention erhielten zusätzlich zum körperlichen Training, das Supplement Nutricia FortiFit, welches speziell für ältere Menschen entwickelt wurde um die Muskelproteinsynthese anzuregen. Dieses Präparat wurde täglich als Trinklösung zum Frühstück und nach jedem Training vom Küchenpersonal der Wohnheime zubereitet und von den Teilnehmern eingenommen.

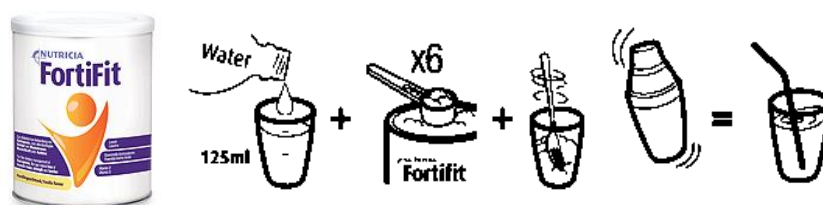


Abbildung 6: Verpackung und Anwendung von FortiFit [Nutricia FortiFit; 2010]

Bei dem Produkt FortiFit handelt es sich um ein diätetisches Lebensmittel (ergänzende bilanzierte Diät), das zur Behandlung von Sarkopenie, dem altersbedingten Verlust von

Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelfunktionen eingesetzt wird. Es enthält hohe Konzentrationen an schnell verfügbaren Aminosäuren und Proteinen. Pro Portion (40 g) sind 3 g Leucin und 10 g andere essentielle Aminosäuren enthalten. Diese Aminosäuren können vom Körper nicht selbst produziert werden und müssen somit über die Nahrung aufgenommen werden. Zusätzlich enthält das Produkt Vitamin D (800 IU), welches den Aufbau der Muskelkraft und –funktion unterstützt [Nutricia FortiFit; 2010].

Zusammensetzung	FortiFit / 150 ml 1 Portion
Energiedichte	1 kcal / ml
Energie	150 kcal
Broteinheiten	0,8 BE
Eiweiß	20,7 g / 56 EN %
Molkenprotein	19,7 g
Leucin (total)	3 g
Essentielle Aminosäuren	>10 g
Kohlenhydrate	9,3 g / 25 EN %
Fett	3,0 g/ 18 EN %
Ballaststoffe	1,2 g / 2 EN %

Tabelle 6: Zusammensetzung des Nahrungsergänzungsmittels FortiFit von Nutricia [Nutricia FortiFit, 2010]

3.4 Kognitive Gruppe (= Kontrollgruppe)

Die Kontrollgruppe wurde anstatt eines Krafttrainings zwei Mal wöchentlich in ihren kognitiven Fähigkeiten trainiert. Der ursprüngliche Lebensstil der Probanden wurde dabei beibehalten.

Das Gedächtnistraining setzte sich aus themenbezogenen Übungen (z.B. Wahrnehmung, Enkodierung und Dekodierung), Bewegungs-, Spiel- und Entspannungsübungen zusammen. Damit wollte man die Verzerrung eines sozialen Einflusses auf das Wohlbefinden in den Interventionsgruppen ausschließen. Denn oft

lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem gesellschaftlichen Kontakt und dem Wohlbefinden von älteren Menschen feststellen.

3.5 CBMN-Assay – Die Methode

Der Cytokinesis-block micronucleus cytome assay besser bekannt als „CBMN-Assay“ bzw. „Cytome“ ist eine der am häufigsten angewandten Methoden zur Messung von DNA-Schäden, Zytostase und Zytotoxizität [El-Zein et al., 2011; Fenech; 2007].

Bei dieser Methode werden Zellen in vitro zur Mitose stimuliert und die Zellteilung mittels Cytochalasin B im Stadium der Zweikernzellen gestoppt. Nach diesem Vorgang werden DNA-Schäden in Form von Mikrokernen (MNI), nukleoplasmatische Brücken (NPBs) und nuklear Buds (BUDs) / Kern-Körperchen sichtbar. Zytostatische Effekte werden anhand der Häufigkeit von Einkernzellen, Zweikernzellen und Mehrkernzellen bestimmt. Die Zytotoxizität wird über das Verhältnis von Apoptose zu Nekrose ermittelt [Fenech, 2007].

In den letzten 17 Jahren hat sich der „CBMN-Assay“ zu einer umfangreichen Methode entwickelt, mit dem heute eine Vielzahl an verschiedenen Parametern bestimmt werden kann [Fenech et al., 2002].

Die Durchführung sowie die Auswertung der Methode unterliegen einem standardisierten Protokoll, welches im Rahmen des Internationalen Human Micronucleus (HUMN) Projekt getestet wurde. Dieses weltweit koordinierte Forschungsprojekt, welches im Jahr 1997 gegründet wurde, befasste sich mit DNA-Schäden und ihren Auswirkungen auf die Mikrokern-Frequenz [Fenech et al, 2011].

Erfolgreich angewendet wird diese Methode in unterschiedlichen Bereichen wie Nutrigenomik und Pharmakogenomik sowie zur Messung der Gentoxizität und der Strahlenempfindlichkeit von Geweben [Fenech, 2007]

3.5.1 Parameter des CBMN-Assay

MNi:

Bei Mikrokernen handelt es sich um Biomarker für Bruchstücke von Chromosomen bzw. um Chromosomenverluste. [Fenech, 2007]. Diese entstehen in der Anaphase aus azentrischen Chromosomenfragmenten oder aus ganzen Chromosomen während der Kernteilung [Fenech, 2006]. Sie zeigen somit ein Maß der chromosomalen Schädigung auf [Fenech, 2007]. Des Weiteren werden diese Anomalien mit Tumorzellen, sowie mit Mikronährstoffmängel assoziiert [Fenech et. al, 2011].

Das Vorkommen von Mikrokernen wird ausschließlich in Zweikernzellen gezählt um ungünstige Effekte von Zellteilungsabläufen zu verhindern, da Mikrokerne bei einer weiteren Zellteilung verloren gehen könnten [Fenech, 2007].

NPBs:

Nukleoplasmatische Brücken sind Biomarker für Chromosomenwiedervereinigungen, welche ebenfalls zur Bestimmung von DNA-Schäden herangezogen werden. Gebildet werden diese in dizentrischen Chromosomen während der Anaphase. Diese entstehen entweder durch Fehlreparatur von DNA-Brüchen, Telomer-Endfusionen oder durch eine fehlerhafte Trennung der Schwesternchromatide [Fenech et. al, 2011].

NBUDs:

Nbuds haben sich in den letzten Jahrzehnten zu weiteren wichtigen Indikatoren von Chromosomenschäden und Genamplifikationen entwickelt. Gebildet werden sie in der S - Phase der Mitose. Dieser Prozess der Abschnürung wird auch noch als „nuclear budding“ bezeichnet. Des Weiteren besitzen Nbuds eine große morphologische Ähnlichkeit mit Mikrokernen mit der Ausnahme, dass sie über einen Stiel mit dem Zellkern verbunden sind [Fenech, 2007].

Formen des Zelltodes:

Apoptose:

Unter einer Apoptose versteht man den sogenannten „programmierten Zelltod“. Dadurch können geschädigte oder nicht mehr benötigte Zellen mittels spezifischer Signale vom Organismus eliminiert werden. Ein Weg der Apoptoseinduktion ist

beispielsweise die Aktivierung einer Kaskade von biochemischen Reaktionen (Caspasen), welche den Zelltod einleitet. Durch die Einwirkung einer Caspase-aktivierten DNase kommt es zur Bildung von apoptotischen Körperchen mit funktionierenden Zellorganellen [Mutschler et.al, 2007].

Nekrose:

Bei der Nekrose handelt es sich im Gegensatz zur Apoptose um einen pathologischen Zelltod [Mutschler et.al; 2007], welcher aufgrund von ungünstigen Änderungen im Umfeld der Zelle auftritt [Nanji et al., 1997]. Hauptsächlich werden Nekrosen von exogenen Faktoren wie beispielsweise Virusbefall, physikalische Schäden etc. ausgelöst und treten im Zusammenhang mit Entzündungen auf [Löffler, 2008]. Dadurch entstehen Läsionen in einer Zellmembran, die zu einer Degeneration von Zellinhalten führen. Die Zellorganellen sind somit nicht mehr funktionstüchtig [Nanji et al., 1997].

3.5.2 verwendete Chemikalien

Chemikalien	Abkürzung	Hersteller	Produktnummer
Cytochalasin B		Sigma – Aldrich	C6762 – 5MG
Diff Quick Fix		Medion Diagnostics	130833
Diff Quick 1		Medion Diagnostics	130834
Diff Quick 2		Medion Diagnostics	130835
Dimethylsulfoxid	DMSO	Sigma – Aldrich	D2650
Dulbeccos Phosphate buffered saline steril	PBS	Sigma – Aldrich	D8537
Entellan		Merck	UN1866
Fetal Bovine Serum Standard Quali	FBS	Sigma – Aldrich	A15 – 101
L-Glutamin steril		Sigma – Aldrich	M11-004
Phytohaemagglutinin Solution	PHA	PAA	J01-006
RPMI-1640 (without L-Glutamine) steril	RPMI	PAA	E15 – 039
Sodium –L – Pyruvat steril		Sigma – Aldrich	S11 – 003
Trypanblau 0,4 %		Sigma – Aldrich	T10282

Tabelle 7: Verwendete Chemikalien mit Abkürzung, Hersteller und Produktnummer

3.5.3 verwendete technische Geräten

Gerätenamen	Hersteller	Produktnummer
Cytospin 4	Thermo Scientific	CY53020806
Countess automates cell counter	Invitrogen	C10283
Inkubator		
Mikroskop	Olympus	5H03660
Wasserbad	GFL	354900
Zentrifuge Megafuge 40	Thermoo Scientific	41091835
Zentrifuge		

Tabelle 8: Verwendete Geräte, Herstellername und Produktnummer

3.5.4 verwendete Materialien

Materialien	Hersteller	Produktnummer
Countess cell counting chamber slides	Invitrogen	C10227
Deckgläser (24x15)	VWR	ECN 631-1574
Falcon-Röhrchen (5 ml)	BD	352054
Filter		
Heparin-Röhrchen (9 ml)	Greiner Bio-one GmbH	
Leucosep - Röhrchen (12 ml)	Greiner Bio-one GmbH	163288
Mikrozentrifugen-Röhrchen (0,3 ml bzw. 0,6 ml)	Star Lab	
Microscopeslides	VWR	ECN 631-1551
sterile Spritzenvorsatzfilter	VWR	7936938
sterile Spritze (10 ml)	BD	309110
Shandon Filter Cards	Thermo Electron Coporation	5991022
Zentrifugen-Röhrchen (50 ml)	VWR	
Zentrifugen-Röhrchen (15 ml)	VWR	525 – 0309

Tabelle 9: Verwendete Materialien, Herstellernamen und Produktnummer

3.5.5 Herstellung des Mediums

Menge:	30 ml RPMI
	3,3 ml FBS
	330 µl Sodium –L-Pyruvat
	330 µl L-Glutamin

Zur Herstellung des Mediums werden die o.a. Chemikalien im Wasserbad auf rund 37° C erwärmt. Unter sterilen Bedingungen wird das RPMI mittels Spritze durch einen Spritzenvorsatzfilter in ein 50 ml Zentrifugen-Röhrchen filtriert. Im Anschluss werden FBS, Sodium – L - Pyruvat und L-Glutamin hinzugefügt. Das Medium wird bis zum Gebrauch im Kühlschrank gelagert.

3.6 Durchführung

In der Durchführung des CBMN Assay wird nach dem Protokoll von Michael Fenech vorgegangen.

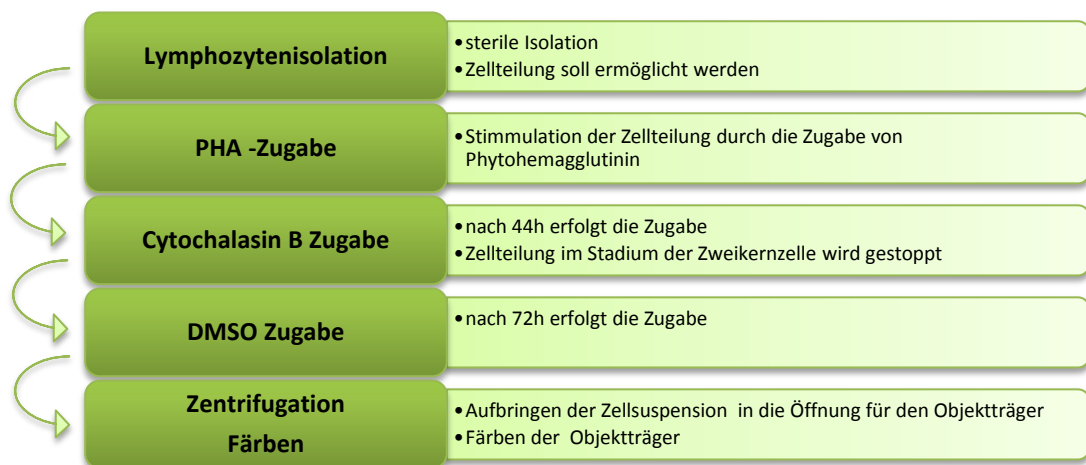


Abbildung 7: CBMN-Assay- die Methode [modifiziert nach Fenech, 2007]

3.6.1 Lymphozytenisolation

Die Lymphozytenisolation findet innerhalb weniger Stunden nach der Blutabnahme statt. Die Aufbereitung der Zellen erfolgt vorwiegend im Lamina Flow um ein steriles Arbeiten zu ermöglichen.

Zu Beginn wird das in Heparin-Röhrchen zu je 9 ml transportierte Vollblut, in zwei Leucosept-Röhrchen (12 ml) mittels Pasteur-Pipette überführt. Dies erfolgt pro

Proband im Doppelansatz. Die Besonderheit der Leucosept-Röhrchen ist die poröse Trennscheibe aus Polyethylen, die eine bessere Auftrennung der Blutbestandteile während des Zentrifugierens aufweist [Greiner Bio One, 2007]. Anschließend wird das Vollblut bei 1000 rcf/g (2400 rpm) 15 Minuten bei 22 °C ohne brake zentrifugiert. Dabei kommt es zu einer Isolation der Erythrozyten und Granulozyten vom Plasma und PBMC'S (Pheripheral Blood Mononuclear Cell). Die Trennscheibe vermeidet dadurch die Rekontamination der Blutbestandteile [Greiner Bio One, 2007].



Abbildung 8: ausgewählte Arbeitsschritte der Lymphozytenisolation [Greiner Bio One; 2007; Privat, 2013]

von links nach rechts: Befüllung, Zentrifugation, Trennung des Vollblutes in a) Plasma b) PBMC's = Interphase aus Lymphozyten c) Separationsmedium d) Trennscheibe e) Separationsmedium f) Pellet aus Erythrozyten und Granulozyten

Ab diesem Zeitpunkt werden die folgenden Schritte auf Eis durchgeführt. Mittels Pasteur-Pipette wird die Lymphozytensuspension (weißes Wölkchen) aus den Leucospet-Röhrchen durch Kreisbewegungen in 15 ml Zentrifugen-Röhrchen überführt. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass keine Erythrozyten und kein Plasma aufgesaugt wird, da es sonst zu einer verfälschten Zellzahlmessung kommen kann. Danach werden die Röhrchen mit 15 ml kalten PBS, welches als Puffer für die Zellen dient, aufgefüllt, fünf Mal über Kopf geschwenkt und für 15 Minuten bei 304 rcf (1300 rpm), 4 °C mit brake zentrifugiert. Im Anschluss wird der dabei entstandene Überstand bis zu 0,5 ml abgesaugt, das Zellpellet unter Druck mit 1 ml PBS gelöst und weitere 10 ml PBS hinzugefügt. Die Suspension wird zum Vermengen erneut fünf Mal über Kopf geschwenkt. Es folgt ein weiterer Zentrifugationsschritt bei 304 rcf (1300 rpm), 4°C mit brake für 10 Minuten. Der Überstand wird wieder abgesaugt und das nun deutlich sichtbare Pellet mit 1 ml PBS resuspendiert.

Im nächsten Schritt wird der Doppelansatz der ursprünglichen Proben für die Zellzahlbestimmung vereint. Dabei ist es wichtig, die Röhrchen gut zu schwenken, da sich die Zellen sehr schnell absetzen können.

3.6.2 Zellzahlbestimmung mittels Countess

Für die Zellzahlbestimmung werden 20 µl Zellsuspension mit 40 µl kaltem PBS in einem Cup vermischt. Davon entnimmt man 10 µl der verdünnten Suspension und vermengt sie mit 10 µl Trypanblau. Im Anschluss wird diese Mischung in die sogenannten „Countess cell counting chamber slides“ pipettiert. Mit Hilfe des Gerätes „Countess“ werden die Total-, Lebend- und Totzellzahlen sowie die Vitalität- bestimmt. Dieser Vorgang wird für jede vorhandene Probe wiederholt. Für uns von Bedeutung sind die lebenden Zellen pro ml und die Vitalität in Prozent, um die nächsten Schritte durchführen zu können. Des Weiteren werden 100 ml bzw. 150 ml Suspension in Cups für das Comet-Team bereitgestellt.



Abbildung 9: verwendeten Materialien und Geräte zur Zellzahlbestimmung [Privat, 2013]
Von links nach rechts: Spritzen, Pipette, Countess cell chamber slide Verpackung bzw. in Gebrauch, Trypanblau, Countess.

3.6.3 Inkubation

Die restliche Zellsuspension (ca. 2 ml) wird erneut für 10 Minuten bei 22 °C, 304 rcf (1300 rpm) zentrifugiert. Anschließend wird der Überstand mittels Glaspipetten abgesaugt und das Zellpellet mit 1880 ml bzw. 1830 ml Medium (37 °C), welches am Beginn hergestellt wurde, gelöst. Das hinzugefügte Volumen des Mediums ist abhängig davon, wie viel Suspension für die Comet-Methode benötigt wurde.

Für die Inkubation werden pro Proband Falcon-Röhrchen (5 ml) im Doppelansatz mit Medium und Zellsuspension angesetzt. Die Menge lässt sich aus der jeweiligen ermittelten Zellzahl bestimmen. Insgesamt wird ein Volumen von 750 µl mit einer Konzentration von 1×10^6 Zellen/ml benötigt. Im Anschluss wird aufgrund des

Durch das hinzugefügte Enzym werden die Zellen in vitro zur Mitose angeregt. Dies erfolgt im Inkubator für 44 Stunden bei 37 °C, unter 5 % CO₂ Luftgemisch.

Menge von Cytochalasin B: 1350 µl RPMI
150 µl Cytochalasin B

10 Minuten bevor die Zugabe erfolgt werden die ersten Proben, dessen Zellsuspension sich leicht gelblich gefärbt hat, aus dem Inkubator geholt. Die gelbe Farbe ist ein Merkmal dafür, dass genügend lebende Zellen vorhanden sind, die das hinzugefügte Medium verdauen konnten. Im Anschluss wird ein Überstand von 56,2 µl mit Hilfe einer Pipette entfernt. Durch das pünktliche Hinzufügen der gleichen Menge an verdünnten Cytochalasin B (Konzentration = 60 µl/l) wird die Zellteilung im Stadium der Zweikernzellen unterbrochen. Dieser Vorgang wiederholt sich für alle weiteren Proben. Durch diesen Schritt wird eine zweite Zellteilung verhindert, wodurch die MNI möglicherweise verloren gehen könnten.

37

3.6.5 Zentrifugation im Cytopsin (nach 72h)

Nach insgesamt 72 Stunden ist die Inkubation abgeschlossen und die Zellsuspension wird auf sogenannte „Mikroskope - Slides“ aufgebracht. Ab diesem Zeitpunkt muss nicht mehr steril gearbeitet werden.

Pro Proband werden 4 Objektträger vorbereitet. Bei der Beschriftung der Slides sollte drauf geachtet werden, dass nur der dafür vorgesehene Bereich berührt wird, da es gegebenenfalls zu verfälschten Ergebnissen kommen kann. Im Anschluss werden die ersten 12 beschrifteten Objektträger mittels Klammer, Filterpapier und Trichter in die Zentrifuge eingespannt.

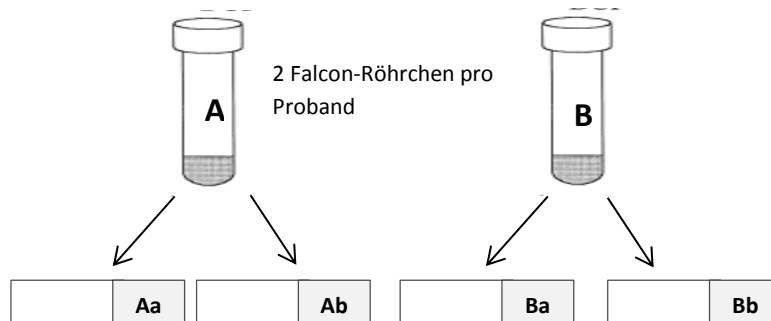


Abbildung 10: Beschriftung der Objektträger [modifiziert nach Fenech, 2000]

Die Proben werden 10 Minuten bevor die vorgegebene Zeit abgelaufen ist, aus dem Inkubator geholt. Die Zellsuspension weist dabei eine leicht rosa gefärbte Farbe auf. Dies bedeutet, dass die Zellteilung erfolgreich gestoppt wurde. Danach werden 200 µl vom Überstand der Proben entfernt und 46 µl DMSO zum notierten Zeitpunkt mittels Pipette hinzugefügt. Im Anschluss werden pro Falcon-Röhrchen 120 µl dieser Mischung auf jeweils zwei Objektträger pipettiert. Nach einer 5 minütigen Zentrifugation bei 600 rpm folgt eine Trocknungszeit von 10 Minuten. Dabei ist es wichtig, die vorgegebene Dauer einzuhalten, da es bei längerem Trocknen zu morphologischen Veränderungen der Zellen kommt.

3.6.6 Färben

Für die Färbung werden 3 Wannen mit folgenden Lösungen vorbereitet: Fixative, Diff Quick 1 und Diff Quick 2. Nach dem die Objektträger getrocknet sind, werden diese in eine sogenannte „Färbehalterung“ geschichtet und für 10 Minuten in die Fixative-

Lösung, um die Zellen am Silde zu fixieren, gestellt. Die Wanne wird dabei mit einem Deckel verschlossen, um das Verdunsten des Alkohols zu verhindern. Im Anschluss werden die Objektträger zehn Mal in gleichmäßigem Abstand, in die Färbewanne mit Diff Quick 1 (rote Farbe) und acht Mal in Diff Quick 2 (blaue Farbe) getaucht. Danach werden die Objektträger mit Leitungswasser und destillierten Wasser am Rand abgespült und mit der Zellsuspension nach unten auf ein Papier zum Trocknen gelegt. Die Färbung wird mittels Mikroskope kontrolliert, um festzustellen ob eine Nachfärbung notwendig ist. Sind zu wenig Zellen vorhanden wird der gesamte Vorgang ebenfalls wiederholt, allerdings wird anstelle von 120 µl Zellsuspension 200 µl in die Öffnung des Zentrifugen -Trichters für den Objektträger pipettiert.

Um die Lymphozytensuspension haltbar zu machen werden zwei bis drei Tropfen Entellan neben dem Spot auf die Objektträger aufgebracht und mittels Deckglas (24x15 mm) geschützt. Anschließend erfolgt die Trocknung über Nacht.



Abbildung 11: verwendeten Materialien und Geräte zur Färbung [Privat, 2013]
 Von links nach rechts: Objektträger, Klammer, Filterpapier, Trichter, Cytopsin, Färbewanne, Entellan

3.6.7 Auszählen

Zum Auszählen der Zellen wird ein Tropfen Immersionsöl auf den Spot des jeweiligen Objektträgers gegeben. Mit Hilfe der 100 - fachen Vergrößerung am Mikroskop wird an der unteren linken Seite zu zählen begonnen.



Abbildung 12: Verwendete Materialien und Gräte zum Mikroskopieren
 Von links nach rechts: Mikroskop, gefärbter Objektträger, Auszählhilfe, Immersionsöl [Privat, 2013]

Gezählt werden Ein -, Zwei - und Mehrkernzellen, um sowohl DNA-Schäden wie beispielsweise Mikrokerne, Buds und Brücken, als auch Formen des Zelltods

(Apoptosen, Nekrose) zu ermitteln. Dabei ist es wichtig, dass die Zellen ein intaktes Zytoplasma sowie einen Zellkern mit korrekter Morphologie aufweisen.

Pro Proband werden 4 Objektträger ausgewertet, welche jeweils bis 500 Zweikernzellen (BN) gezählt werden. Insgesamt werden somit 2000 BN pro Studienteilnehmer ermittelt. Dies erfolgt nach folgenden Kriterien:

Auswertung pro Spot:

Parameter bis 250 BN	Parameter ab 250 BN
•Einkernzellen •Zweikernzellen •Mehrkernzellen •Apoptose •Nekrose •Zweikernzelle mit MNi •Zweikernzelle mit NPs •Zweikernzelle mit NBUDs	•Zweikernzelle •Zweikernzelle mit MNi •Zweikernzelle mit NPs •Zweikernzelle mit NBUDs

Tabelle 10: Auswertungskriterien pro Spot

3.6.7.1 Zählkriterien nach M. Fenech

Um einen Effekt von Zytostatika sowie die Anzahl von mitotischen Zellteilungen zu ermitteln wird die Häufigkeit von lebenden Ein-, Zwei- und Mehrkernzellen berechnet [Fenech; 2007]. Dabei müssen die Zellen folgenden Kriterien entsprechen:

Einkernzellen und Mehrkernzellen:

Bei Ein und Mehrkernzellen handelt es sich um Lebendzellen mit ein oder mehreren Kernen. Diese werden gezählt, wenn sie ein intaktes Zytoplasma sowie einen vollständigen Zellkern aufweisen. Die Farbintensität und die Größe der Zellen sollten ähnlich sein [Fenech et al.; 2003].

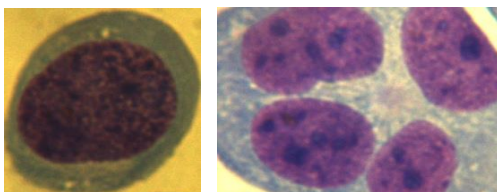


Abbildung 13: Einkernzelle und Mehrkernzelle [Privat, 2013]

Zweikernzellen (BN):

Als Zweikernzellen wird eine lebende Zelle, mit zwei Zellkernen bezeichnet. Diese sind durch ein einwandfreies abgegrenztes Zytoplasma und einer intakten Kernmembran gekennzeichnet. Morphologisch sollten beide Kerne eine ähnliche Größe, Farbe und Farbintensität aufweisen.

Die Zellkerne können sich berühren, eine Überlappung der Kerne sollte allerdings nur dann gezählt werden, wenn die Abgrenzung der Beiden gut sichtbar ist.

Des Weiteren ist es wichtig, dass die Grenze der zytoplasmatischen Membran intakt und gut von umliegenden Zweikernzellen zu unterscheiden ist [Fenech; 2007].

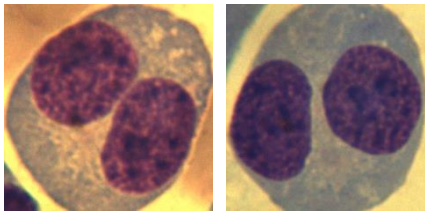


Abbildung 14: Zweikernzelle [Privat, 2013]

Mikrokerne (MNI):

Morphologisch handelt es sich bei einem Mikrokern um einen Zellkern. Dieser ist allerdings deutlich kleiner als ein normal identifizierter Nukleus in einer Zweikernzelle. So liegt der Durchmesser der MNI zwischen 1/16 bzw. 1/3 des Durchmessers der Hauptkerne oder 1/256 bzw. 1/9 von einem ganzen Hauptkern.

Ein weiterer Punkt auf den geachtet werden muss ist die Form. Ein MNI darf nur gezählt werden, wenn der Kern rund oder oval, nicht refractil und (lichtbrechend) gut von den restlich gefärbten Partikeln zu unterscheiden ist.

Des Weiteren sind MNI nicht mit dem Hauptkern verknüpft oder verbunden, allerdings dürfen sie sich berühren. Eine nicht-sichtbare abgrenzende Überlappung wird nicht gezählt, denn die Grenzen müssen deutlich zu erkennen sein.

Die Mikrokerne weisen eine ähnlich bzw. etwas stärkere Farbintensität auf, im Vergleich zu den Hauptkernen [Fenech; 2007].

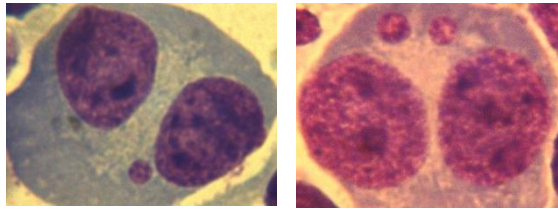


Abbildung 15 Zweikernzelle mit Mikrokern [Privat, 2013]

Nukleoplasmatische Brücken (NPBs):

Nukleoplasmatische Brücken sind als kontinuierliche Verbindungen zwischen den Zellkernen der BNC charakterisiert. Die Breite einer NPB kann sehr unterschiedlich sein, allerdings ist sie nicht breiter als $\frac{1}{4}$ des Durchmessers der Zweikernzellen.

Des Weiteren weisen sie die gleiche Farbintensität wie die Hauptkerne auf.

Da das Vorkommen von mehreren NPBs in einer Zweikernzelle selten auftritt, werden die Brücken zu einer zusammengefasst und gezählt.

Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass sowohl Mikrokerne als auch eine NPB in Zweikernzellen zu finden sind. Diese sind meist schwer zu identifizieren, wenn sich die Kerne berühren und so kann die Zählung der NPBs in BNCs beschränkt sein, die deutlich voneinander getrennt sind [Fenech; 2007].

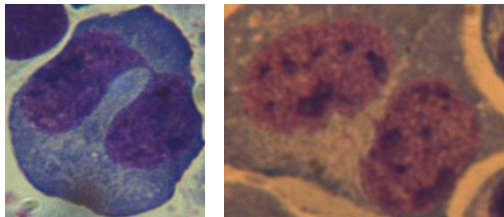


Abbildung 16: Nukleoplasmatische Brücke [Privat,2013]

Nuclear Buds (NBUDs)/ Kern-Körperchen:

Nuclear Buds sogenannten „Kern-Körperchen“, die über Brücken mit dem Hauptkern verbunden sind. Diese Verbindungen sind sehr dünn oder kaum schmaler als der Durchmesser der NBUDs. Gelegentlich befinden sich NBUDs in einer Vakuole am Kern. Des Weiteren weisen NBUD eine große Ähnlichkeit mit Mikrokernen auf. So sollten diese annähernd die gleiche Form und Farbintensität wie MNI besitzen [Fenech; 2007].

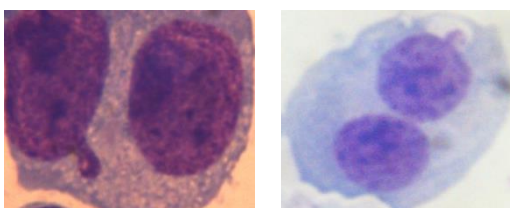


Abbildung 17: Zweikernzelle mit Bud, Zweikernzelle mit Bud in Vakuole [Privat,2013]

Apoptose:

Morphologisch zeichnet sich eine frühe Phase der Apoptose durch eine Chromatin-Kondensation innerhalb des Zellkerns aus. Des Weiteren weist es in der Zellmembran einen intakten Kern und ein intaktes Zytoplasma auf.

In einer späten Phase kommt es zu einer Kern-Fragmentierung, wodurch sich sogenannte „Kernkörperchen“ bilden. Dabei ist sowohl die Membran als auch das Zytoplasma intakt.

Ein weiterer Punkt auf den morphologisch zu achten ist, ist die Farbintensität. Diese ist im Kern, in den Kernfragmenten sowie im Zytoplasma stärker gefärbt als in lebensfähigen Zellen [Fenech; 2007].

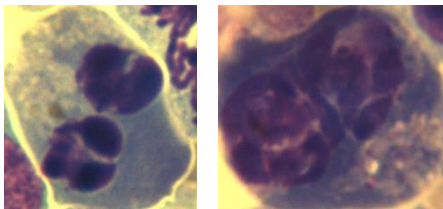


Abbildung 18: Apoptose [Privat, 2013]

Nekrose:

In der früheren Phase der Nekrose ist das Zytoplasma hell gefärbt und mit zahlreichen Vakuolen versehen. Dieses Merkmal findet man auch manchmal im Zellkern. Des Weiteren ist die Membran des Zytoplasmas beschädigt, der Zellkern jedoch meist intakt. Zum teilweise bzw. vollständigen Verlust des Zytoplasmas sowie zu einer beschädigten Zellmembran, kommt es in der späten Phase der Nekrose. Dabei ist die Kernstruktur nur mehr teilweise intakt und auch die Kernmembran kann möglicherweise undicht sein. Aufgrund der geringeren Farbintensität von Kern und Zytoplasma lässt sich eine Nekrose leicht von Lebendzellen unterscheiden [Fenech; 2007].

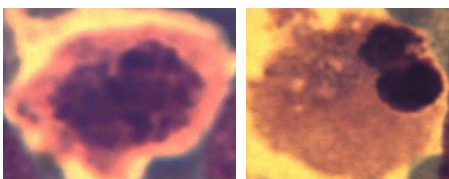


Abbildung 19: Nekrose [Privat, 2013]

3.6.7.2 Vereinbarte Punkte der Auszählung

Aufgrund des großen Studienteams wurde für die Auswertung der CBMN-Methode folgende u.a. Auszählungspunkte vereinbart. Damit möchte man ein einheitliches Auswertungsschema verfolgen und die Fehlerquote minimieren.

- Es wird der mittlere Durchmesser der kurzen BNC-Seite gemessen. Im Zweifelsfall wird der MNi gezählt, wenn dieser etwas größer als die kurze Seite der BNC ist.
- Nicht gezählt wird ein MNi, wenn dieser keine ovale Form besitzt, eine undichte Punktierung aufweist oder heller als die vorhandenen Zellkerne sind.
- Der MNi sollte nicht mit einer Brücke zwischen zwei Kernen verwechselt werden.
- Mehrere Buds in einer Zweikernzelle werden als ein NBUD gezählt.
- Abschnürungen der NBUDs sind entweder durch eine sichtbare Brücke oder als deutliche Knospe ohne Brücke zu erkennen (z.B. Bud in Vakuole)
- Eine Berührung zwischen zwei Zellkernen wird nicht als Brücke identifiziert.
- Eine Apoptose mit hellem Zytoplasma wird nicht gezählt.
- Die frühe Phase der Apoptose sollte beachtet werden. Diese ist durch einen Kern mit hellen Einschlüssen (Vakuolen) und beginnender Auflösung gekennzeichnet.
- Ist in der späten Phase der Nekrose nur mehr das Zellkernmaterial zu erkennen, wird diese nicht gezählt.
- Besitzt die Nekrose ein hellblaues bis rosa Zytoplasma mit Einschlüssen wird diese gezählt.
- Ist es fraglich, ob es sich um eine Nekrose oder Apoptose handelt, dann wird die vorliegende Zelle als Nekrose bezeichnet.
- Ist der Unterschied zwischen einem NBUD und einem MN nicht eindeutig erkennbar wird im Zweifelsfall immer ein MNi gezählt.

4. Ergebnisse

4.1 *Statistische Datenerhebung*

Die vorliegenden Studienergebnisse wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 20.0. ausgewertet.

Da die Daten nicht normalverteilt sind, wurde zur Auswertung sowie zur Untersuchung des Signifikanzniveaus nicht - parametrische Tests wie beispielsweise der Wilcoxon – Test für die Beurteilung herangezogen. Zur Bestimmung des Zusammenhangs wurde die Korrelation nach Pearson verwendet. Für alle Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $\leq 0,05$.

Die deskriptive Analyse der Daten lieferte Mittelwerte für die Parameter Alter, Gesamtzellzahl und genotoxischer Größen. Zusätzlich wurden die Mittelwertunterschiede jedes einzelnen Parameters zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 und T4, T1 und T5, T4 und T5 in Abhängigkeit der Interventionsgruppen (Training, Training & Ernährung, Gedächtnistraining) und Alterskategorien untersucht.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf den Ergebnissen der Interventionsgruppe Training zum Zeitpunkt T4 sowie T5. Da nach sechs Monaten in der Training & Ernährungsgruppe das Supplement FortiFit abgesetzt wurde, werden die Daten dieser Gruppe ebenfalls wie die der Gedächtnisgruppe, für den Vergleich der Studienergebnisse herangezogen. Die Ergebnisse entstanden in Zusammenarbeit mit meiner Kollegin Evelyn Bacher, welche die Gedächtnisgruppe (= Kontrollgruppe) genauer behandelt.

Die Analyse der Daten zu den Untersuchungszeitpunkten T2, T3 sowie teilweise von T4 wurden in den Diplomarbeiten bzw. Masterarbeiten meiner Kollegen Klemens Krejci, Heidemarie Peherstorfer, Karin Geider, Birgit Koller und Ariane Cremer besprochen und diskutiert.

4.2 Ausgangswerte verglichen mit den Zeitpunkten T4 und T5

4.2.1 Gruppeneinteilung

Zum Startzeitpunkt T1 wurden Daten von insgesamt 99 Probanden analysiert und ausgewertet. Die Studienteilnehmer waren zwischen 65 und 98 Jahren alt, wobei das Durchschnittsalter bei rund 83 Jahren lag. Die zahlenmäßige Verteilung der Probanden in die jeweiligen Interventionsgruppen bzw. Alterskategorien sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Alters= kategorien	Häufigkeit	Interventionsgruppen		
		Training	Training & Ernährung	Gedächtnisgruppe
65 – 74	12	4	5	3
75 – 84	40	18	9	13
> 85	47	14	16	17
Gesamt	99	36	30	33

Tabelle 11: Verteilung der Probanden nach Interventions- und Altersgruppe zum Zeitpunkt T1

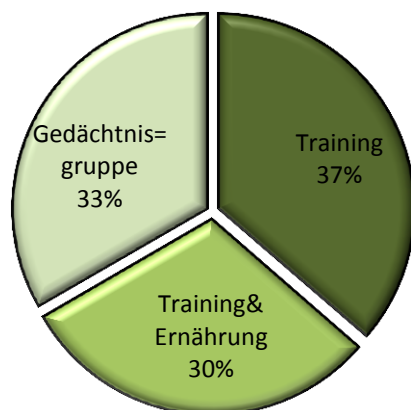


Abbildung 20: Prozentuelle Gruppenverteilung

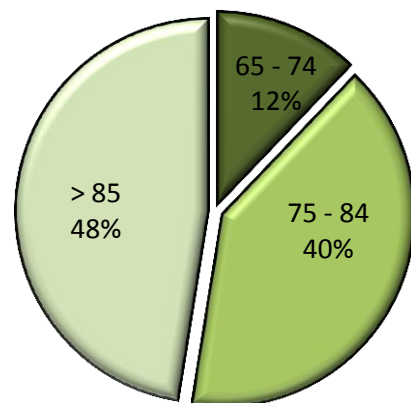


Abbildung 21: Prozentuelle Altersverteilung

4.2.2 Geschlechterverteilung

Von den 99 Daten der Probanden, die am Beginn der Studie für die Analyse herangezogen wurden, sind lediglich 12 Probanden männlich. Bis zum Zeitpunkt T4 hat sich die Anzahl der Männer um die Hälfte verringert, zum Zeitpunkt T5 waren es schließlich nur mehr 5 männliche Probanden. Diese geringe männliche

Studienbeteiligung spiegelt die prozentuelle Geschlechterverteilung in den Pensionisten-Wohnheimen wieder.

Mögliche Gründe dafür sind:

- höhere Lebenserwartung der Frauen
- Frauen haben ein höheres Krankheitsrisiko, dadurch steigt der Bedarf an Pflege
- Männer werden oft von ihren Ehefrauen zu Hause betreut
- mangelnde Bereitschaft an der Studie teilzunehmen

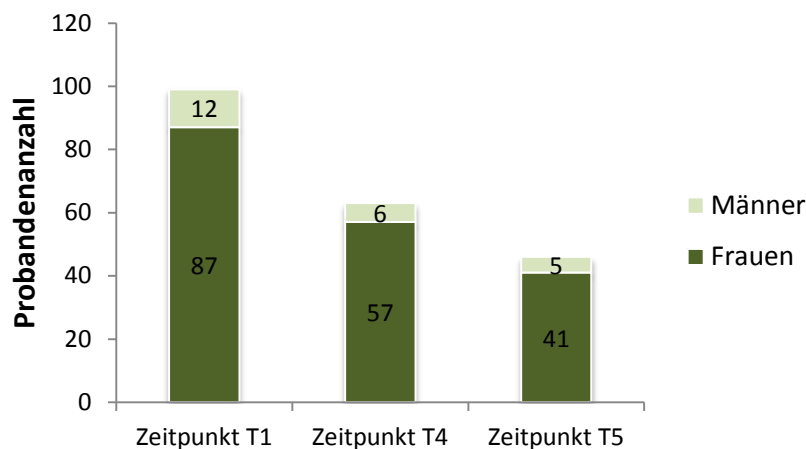


Abbildung 22: Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt T1, T4 und T5

4.2.3 Veränderung der Probandenanzahl

Während der 18 – monatigen Studie beendeten bis zum Zeitpunkt T5 von 99 Teilnehmern 43 Probanden ihre Mitarbeit. Diese hohe Ausfallsquote lässt sich dadurch begründen, dass die Studienpopulation ausschließlich aus älteren Senioren bestand. Mögliche Ursachen waren Krankheiten, Gebrechlichkeit, Todesfälle, lange Krankenhausaufenthalte aber auch unzureichende Motivation an den vorgegeben Terminen zu erscheinen.

Zusätzlich konnten bis zum Untersuchungszeitpunkt T5 10 Proben aufgrund von Materialschwierigkeiten nicht ausgewertet sowie berechnet werden. Zur Analyse herangezogen wurden daher Daten von 63 Probanden zum Zeitpunkt T4 und 46 Studienergebnisse zum Zeitpunkt T5. In der nachfolgenden Abbildung wird der Rückgang der Teilnehmeranzahl graphisch dargestellt.

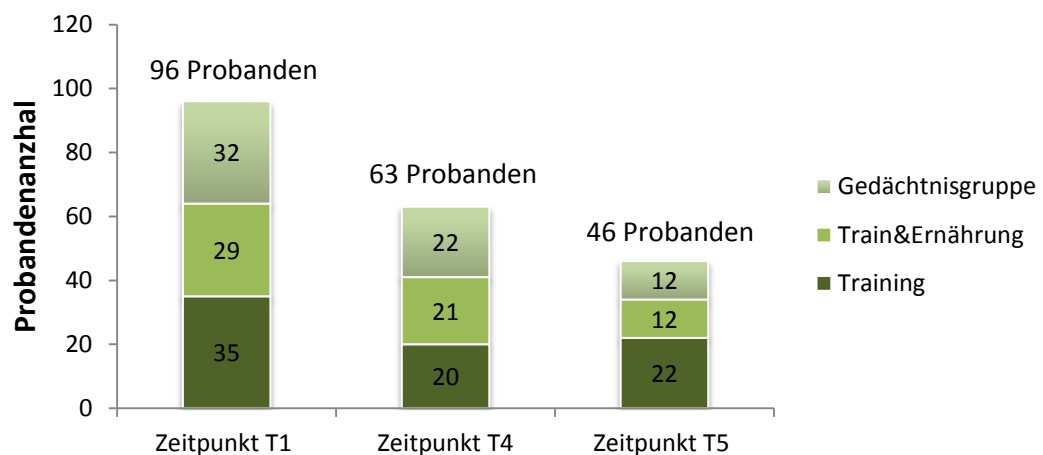


Tabelle 12: Verteilung der Probanden zum Zeitpunkt T1, T4 und T5

4.3 Auswertung der Trainingsgruppe zum Zeitpunkt T1, T4 und T5

Die Trainingsgruppe bestand zum Startzeitpunkt T1 aus 35 Probanden. Die Anzahl der Teilnehmer verringert sich zum Zeitpunkt T4 auf 20 und erhöhte sich zum letzten Untersuchungszeitpunkt noch einmal auf 22 Studienteilnehmer.

4.3.1 Mikrokerne

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	35	23,94	12,31
BNCs mit Mikrokerne_T4	20	19,83	12,13
BNCs mit Mikrokerne_T5	22	21,05	8,62
Mikrokerne – Gesamt_T1	35	28,11	15,23
Mikrokerne – Gesamt_T4	20	23,33	15,47
Mikrokerne – Gesamt_T5	22	23,96	10,05

Tabelle 13: Vorkommen von Zweikernzellen mit MNi und MNi-Total innerhalb der Trainingsgruppe

Betrachtet man die berechneten Mittelwerte der Zweikernzellen mit Mikrokerneln sowie die Anzahl an Mikrokerneln-Total in der Trainingsgruppe so lässt sich eine Verringerung vom Zeitpunkt T1 zu T4 sowie von T1 auf T5 feststellen. Diese Reduktion weist sowohl bei den MNi als auch bei den MNi - Gesamt keine statistische Signifikanz auf. Vom Untersuchungszeitpunkt T4 zu T5 konnte nur ein geringfügiger nicht signifikanter Anstieg an MNi ($p = 0,276$) und MNi - Gesamt ($p = 0,695$) beobachtet werden.

4.3.1.1 Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe

Vergleicht man die Daten der Trainingsgruppe sowohl mit der Interventionsgruppe Training & Ernährung als auch mit der Kontrollgruppe, lässt sich folgendes feststellen:

Zu Beginn der Untersuchungen (T1) wiesen die Studienteilnehmer in den jeweiligen Gruppen eine ähnliche Mikrokernanzahl auf. Während es in der Trainings- als auch in der Training & Ernährungsgruppe nach 12 Monaten zu einer nicht signifikanten Reduktion an Mikrokernen kam, erhöhte sich die Anzahl an MNi in der Gedächtnisgruppe im gleichen Zeitraum signifikant ($p = 0,016$).

Zwischen dem Zeitpunkt T4 zu T5 stiegen die berechneten Mittelwerte der MNi in den beiden Interventionsgruppen geringfügig nicht signifikant an. Im Gegensatz dazu verringert sich dieser Parameter in der Gedächtnisgruppe zwischen T4 und T5 ($p = 0,328$).

In allen drei Gruppen konnte zwischen dem Untersuchungszeitpunkt T1 zu T5 eine nicht signifikante Verminderung festgestellt werden.

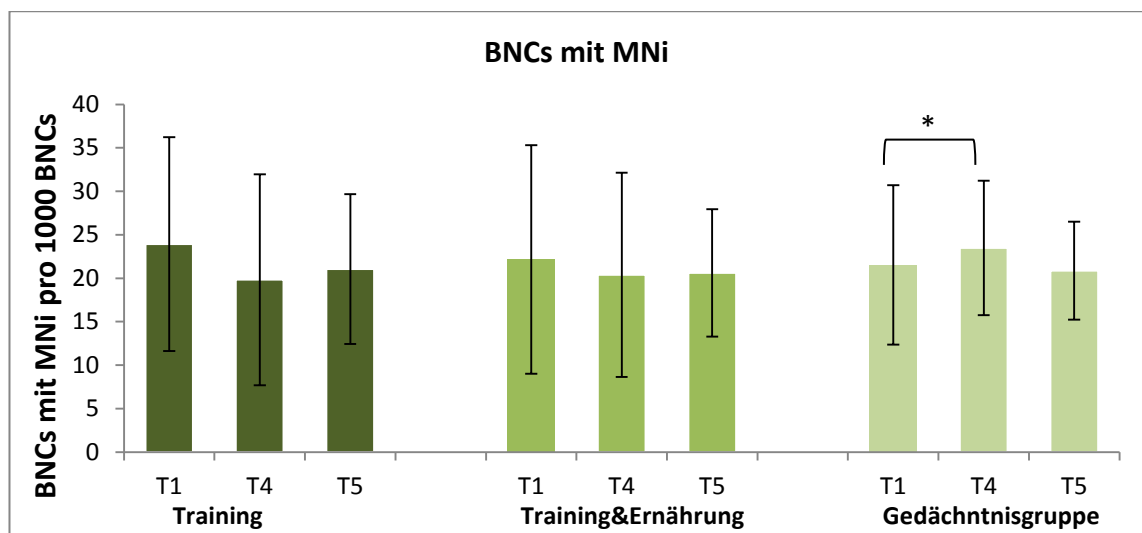


Abbildung 23: Anzahl von BNCs mit MNi zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen

Vergleicht man die Anzahl an Mikrokern-Total in den jeweiligen Gruppen so konnte ein ähnlicher Trend beim Anstieg bzw. bei der Abnahme dieses Parameters beobachtet werden. Wie bereits in der Trainingsgruppe beschrieben verminderte sich die Anzahl an MNi-Total in der Interventionsgruppe Training & Ernährung nicht signifikant

zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,159$) sowie zwischen T1 zu T5 ($p = 0,694$), während es zwischen T4 zu T5 ($p = 0,424$) zu einer nicht signifikanten Erhöhung des MNi - Total kam.

In der Gedächtnisgruppe konnte zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,051$) ein Anstieg der totalen Anzahl an MNi und zwischen T1 zu T5 ($p = 0,23$) und T4 zu T5 ($p = 0,638$) eine nicht signifikante Verminderung festgestellt werden.

Die berechneten Mittelwerte wiesen zu keinem Zeitpunkt in den verschiedenen Gruppen eine statistische Signifikanz auf. In der nachfolgenden Tabelle werden die Veränderungen dieses Parameters graphisch dargestellt.

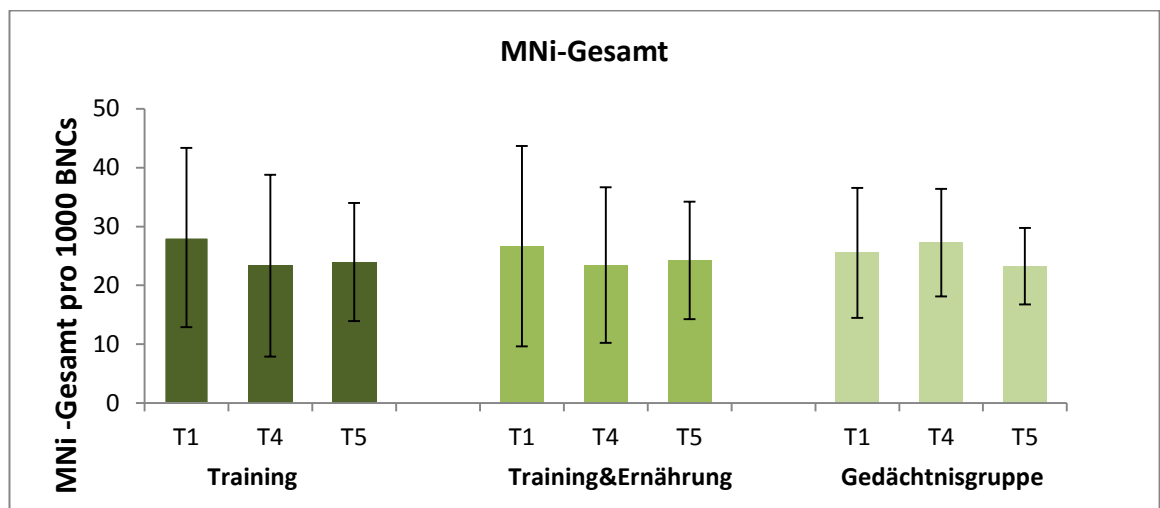


Abbildung 24: Anzahl von MNi-Total zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen

4.3.2 Nukleoplasmatische Brücken

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
NPBs_T1	35	1,13	1,14
NPBs_T4	20	0,16	0,25
NPBs_T5	22	0,14	0,35

Tabelle 14: Vorkommen von Zweikernzellen mit NPBs innerhalb der Trainingsgruppe

In der Trainingsgruppe zeigte die Anzahl an Zweikernzellen mit NPBs zwischen den Untersuchungszeitpunkt T1 zu T4 ($p = 0,002$) sowie T1 zu T5 ($p = 0,001$) eine signifikante Verringerung auf. Dieser Parameter reduzierte sich minimal von T4 zu T5 ($p = 0,856$), jedoch waren diese Werte in der Statistik nicht signifikant.

4.3.2.1 Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe

Vergleicht man diese Daten wiederum mit der Training & Ernährungsgruppe und Gedächtnisgruppe so konnte folgendes beobachtet werden:

Während die Gedächtnisgruppe zu allen vorliegenden Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Verminderung aufwies, verringerte sich die Anzahl an BNCs mit NPBs in der Training & Ernährungsgruppe nur zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,014$) sowie T1 und T5 ($p = 0,004$) signifikant. In der nachfolgenden Abbildung werden die Veränderungen in der jeweiligen Gruppe zu den verschiedenen Zeitpunkten graphisch dargestellt.

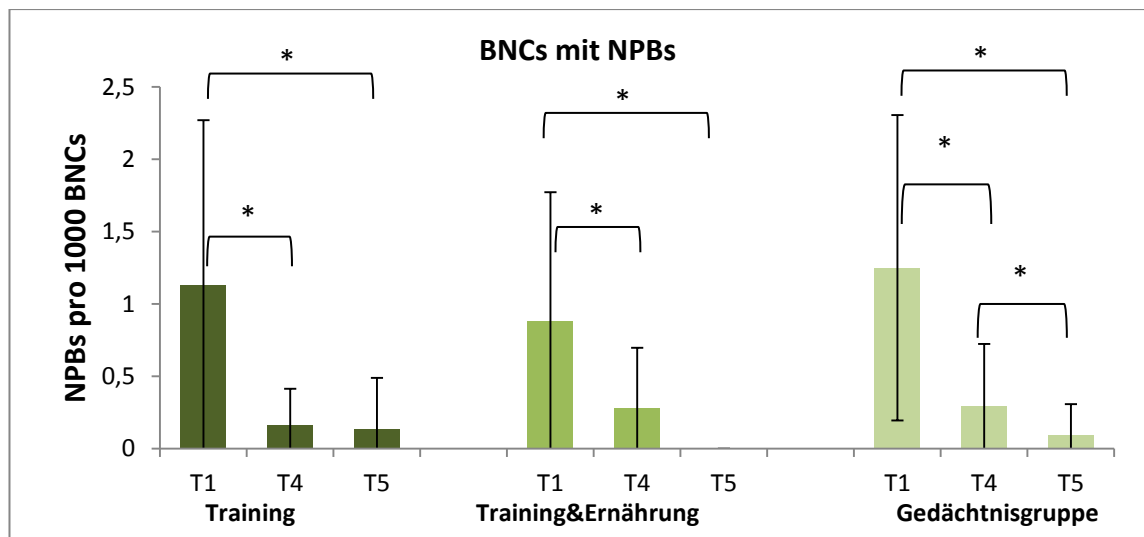


Abbildung 25: Anzahl von BNCs mit NPBs zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen

4.3.3 Nuclear Buds

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
NBuds_T1	35	3,56	2,75
NBuds_T4	20	1,90	1,19
NBuds_T5	22	0,87	1,48

Tabelle 15: Vorkommen von Zweikernzellen mit NBuds innerhalb der Trainingsgruppe

In der Trainingsgruppe verringerte sich die Anzahl an Zweikernzellen mit NBuds zwischen den Zeitpunkten T1 zu T5 kontinuierlich. Eine statistische Signifikanz lag sowohl zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,006$), zwischen T1 zu T5 ($p = 0,002$) als auch zwischen T4 zu T5 ($p = 0,014$) vor.

4.3.3.1 Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe

Folgende Unterschiede lassen sich im Vergleich mit der Gruppe Training & Ernährung sowie der Kontrollgruppe im Zusammenhang mit NBuds ableiten:

In der Trainings- & Ernährungsgruppe zeigte sich ebenfalls wie in der Trainingsgruppe eine Reduktion an BNCs mit NBuds, jedoch waren diese nur zwischen dem ersten und dem letzten Untersuchungszeitpunkt ($p = 0,003$) signifikant. Die p -Werte lagen bei 0,095 zwischen T1 und T4 sowie bei 0,113 zwischen T4 und T5.

Obwohl die berechneten Mittelwerte in der Gedächtnisgruppe von T1 zu T4 ($p = 0,525$), T1 zu T5 ($p = 0,35$) und T4 zu T5 ($p = 0,373$) kontinuierlich niedriger wurden, konnte keine statistische Signifikanz dokumentiert werden.

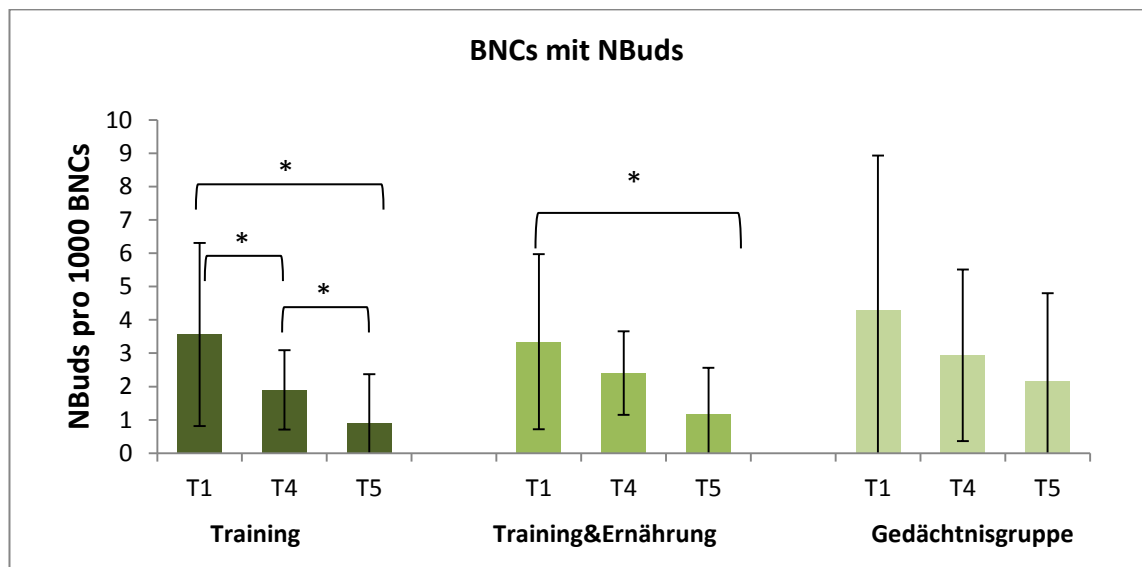


Abbildung 26: Anzahl von BNCs mit NBuds zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen

4.3.4 Apoptosen

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen_T1	35	0,83	0,64
Apoptosen_T4	20	0,22	0,17
Apoptosen_T5	22	0,05	0,07

Tabelle 16: Vorkommen von Apoptosen innerhalb der Trainingsgruppe

Betrachtet man das Vorkommen der Apoptosen in der Trainingsgruppe so lässt sich eine beständige Abnahme während der vorliegenden Untersuchungszeitpunkte

dokumentieren. Die Veränderung des Parameters ist sowohl zwischen den Zeitpunkt T1 zu T4 ($p = 0,001$), T1 zu T5 ($p = 0,000$) sowie zwischen T4 zu T5 ($p = 0,001$) signifikant.

4.3.4.1 Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe

Vergleicht man die Ergebnisse der Apoptosen mit der Gedächtnisgruppe so konnte in beiden Gruppen eine signifikante Verringerung zu allen Zeitpunkten beobachtet werden. In der kognitiven Gruppe lag der p-Wert bei 0,000 zwischen dem Zeitpunkt T1 zu T4, bei 0,004 zwischen T1 und T5 sowie bei 0,005 zwischen den Untersuchungszeitpunkten T4 zu T5.

Aber auch in der Trainings & Ernährungsgruppe war ein ähnlicher Trend festzustellen. Zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,002$), T1 zu T5 ($p = 0,002$) sowie T4 zu T5 ($p = 0,021$) konnte eine signifikante Verminderung der Apoptosen bewiesen werden.

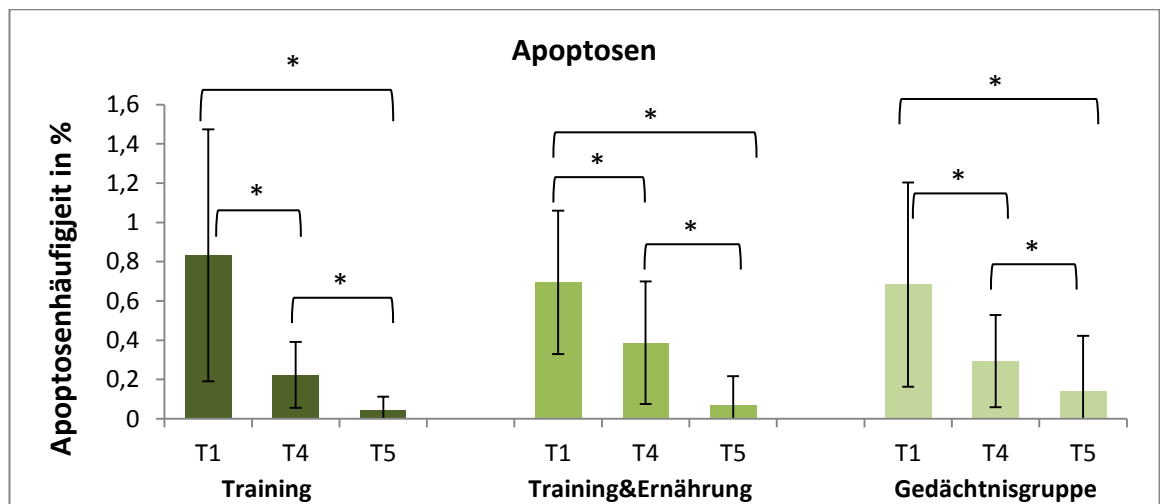


Abbildung 27: Anzahl an Apoptosen zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen

4.3.5 Nekrosen

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Nekrosen_T1	35	0,73	0,47
Nekrosen_T4	20	0,19	0,15
Nekrosen_T5	22	0,08	0,11

Tabelle 17: Vorkommen von Nekrosen innerhalb der Trainingsgruppe

In der Trainingsgruppe kam es zwischen den Zeitpunkt T1 zu T4 ($p = 0,000$) zu einer signifikanten Reduktion der Nekrosen. Dieser Verlauf konnte auch zwischen den Zeitpunkten T1 zu T5 ($p = 0,000$) sowie zwischen T4 zu T5 ($p = 0,016$) beobachtet werden.

4.3.5.1 Vergleich der Gruppe Training & Ernährung sowie Gedächtnisgruppe

Vergleicht man die berechneten Mittelwerte der Nekrose mit den anderen beiden Studiengruppen so konnte festgestellt werden, dass es in den Interventionsgruppen als auch in der kognitiven Gruppe zu einer signifikanten Abnahme dieses Parameters gekommen ist.

Die p-Werte lagen bei der Gedächtnisgruppe zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 zu T4 bei $p = 0$, zwischen T2 zu T5 bei $p = 0,006$ und zwischen T4 zu T5 bei $p = 0,028$

In der Trainings & Ernährungsgruppe lagen die p-Werte bei 0 zwischen dem Untersuchungszeitpunkt T1 zu T4, bei 0,002 zwischen T1 zu T5 sowie bei 0,012 zwischen T4 zu T5.

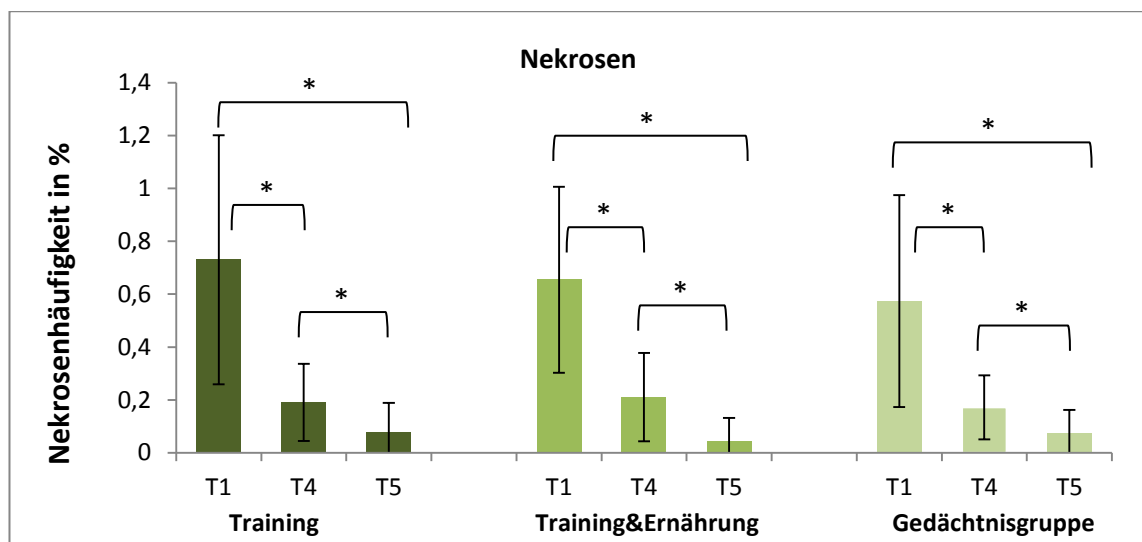


Abbildung 28: Anzahl an Nekrosen zum Zeitpunkt T1, T4, T5 verglichen mit allen Studiengruppen

4.4 Auswertung der Altersgruppen zum Zeitpunkt T1, T4 und T5

Die Daten, welche zur Analyse der Altersgruppen herangezogen wurden, beinhalten sowohl die Trainings als auch die Trainings & Ernährungsgruppe. Die Gedächtnisgruppe wurde in dieser statistischen Auswertung nicht miteinbezogen um eine Verfälschung in den Interventionsgruppen auszuschließen. Die Daten der Gedächtnisgruppe in Abhängigkeit der Alterskategorien wurden separat ausgewertet.

Die Altersgruppen wurden aufgrund der geringen Männeranzahl von den weiblichen Studienteilnehmern bestimmt. Die Verteilung der Altersgruppen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ist im folgenden Balkendiagramm dargestellt.

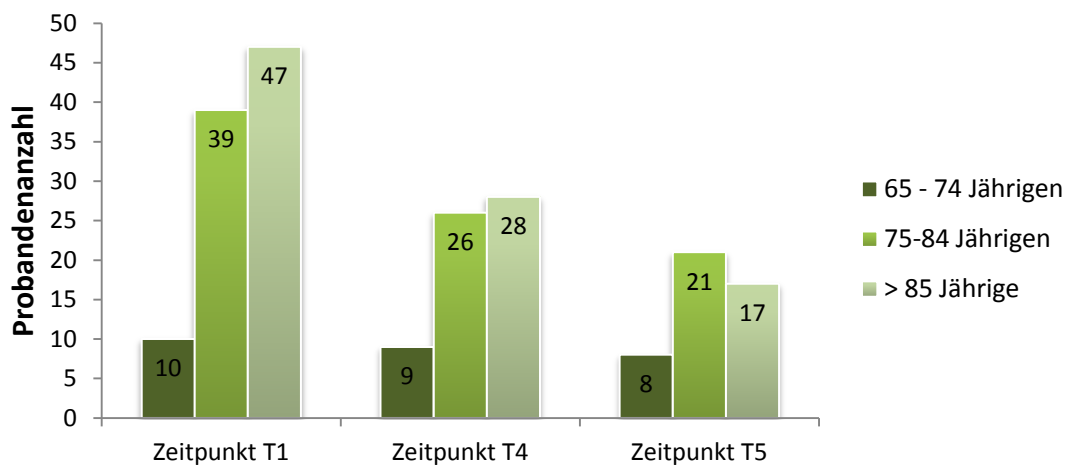


Abbildung 29: Verteilung der Alterskategorien zum Untersuchungszeitpunkt T1, T4 und T5

Durch die Einteilung in 3 Alterskategorien konnte festgestellt werden, dass die Gruppe der > 85 Jährigen die Studie dominierten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das durchschnittliche Eintrittsalter in Wohn - bzw. Pflegeheimen bei ca. 82 Jahren liegt [BMASK, 2009]. In der Altersgruppe der 65 – 74 Jährigen zeigte sich trotz geringer Teilnehmerzahl die konstanteste Beteiligung. Die größte Ausfallsquote lag in der Alterskategorie der > 85-Jährigen. Begründen lässt sich dies dadurch, dass mit zunehmendem Alter die Anfälligkeit für Stürze und Krankheiten deutlich erhöht ist.

4.4.1 Mikrokernhäufigkeit

4.4.1.1 Altersgruppe 65 – 74

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	10	22,60	11,18
Mikrokerne – Gesamt_T1	10	25,90	12,20
BNCs mit Mikrokerne_T4	9	18,97	7,00
Mikrokerne – Gesamt_T4	9	21,54	7,79
BNCs mit Mikrokerne_T5	8	24,00	2,76
Mikrokerne – Gesamt_T5	8	26,92	3,17

Tabelle 18: Übersicht der MNi und MNi-Total in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

In der Altersgruppe der 65 – 74 jährigen Probanden konnte eine Verringerung der Mikrokernanzahl sowie der Anzahl an totalen Mikrokernen in den Zweikernzellen zum Zeitpunkt T1 zu T4 festgestellt werden. Zu einer Erhöhung kam es zwischen den Untersuchungszeitpunkten T4 zu T5 sowie von T1 zu T5. Die berechneten Werte zeigten jedoch zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz.

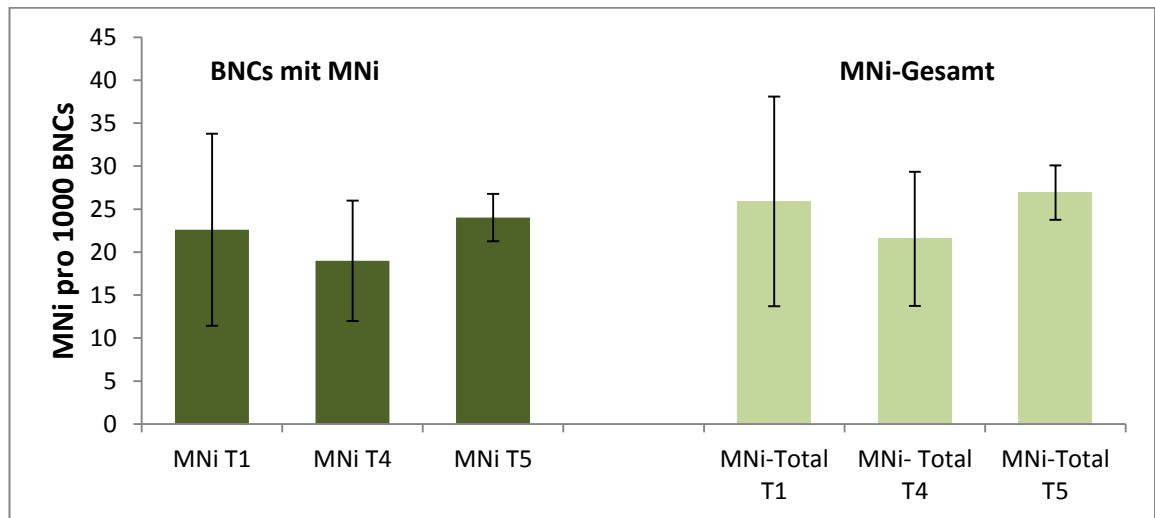


Abbildung 30: Vergleich von BNCs mit MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.1.2 Altersgruppe 75 - 84

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	39	23,53	11,54
Mikrokerne – Gesamt_T1	39	27,89	13,96
BNCs mit Mikrokerne_T4	26	20,49	11,07
Mikrokerne – Gesamt_T4	26	24,18	13,86
BNCs mit Mikrokerne_T5	21	20,44	9,74
Mikrokerne – Gesamt_T5	21	23,92	11,86

Tabelle 19: Übersicht der MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Die Mittelwerte der Mikrokerne verringerten sich in der Altersgruppe der 75 – 84 Jährigen bis zur Jahresuntersuchung ($p = 0,778$), stiegen dagegen bis zum Zeitpunkt T5 wieder minimal an ($p = 0,925$). Die Anzahl an Mikrokernen-Total reduzierte sich innerhalb aller Untersuchungszeitpunkten. Diese Daten waren jedoch nicht signifikant.

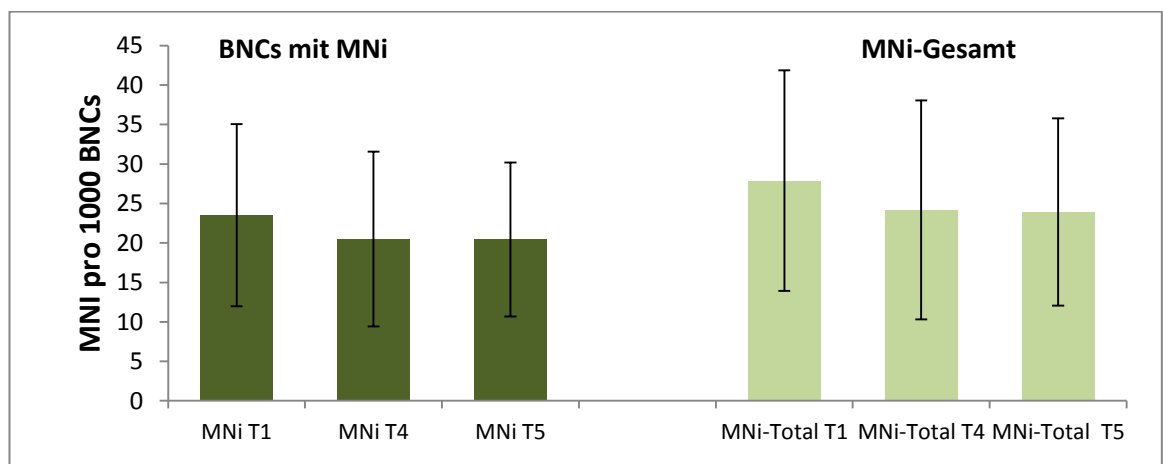


Abbildung 31: Vergleich von BNCs mit MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.1.3 Altersgruppe > 85

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	47	21,83	11,84
Mikrokerne – Gesamt_T1	47	26,11	15,55
BNCs mit Mikrokerne_T4	28	22,80	11,23

Mikrokerne – Gesamt_T4	28	26,29	12,99
BNCs mit Mikrokerne_T5	17	19,98	5,33
Mikrokerne – Gesamt_T5	17	22,32	6,58

Tabelle 20: Übersicht der MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Auch in der Altersgruppe der > 85 jährigen Studienteilnehmer konnten keine statistischen signifikanten Veränderungen der MNi sowie MNi - Gesamt festgestellt werden.

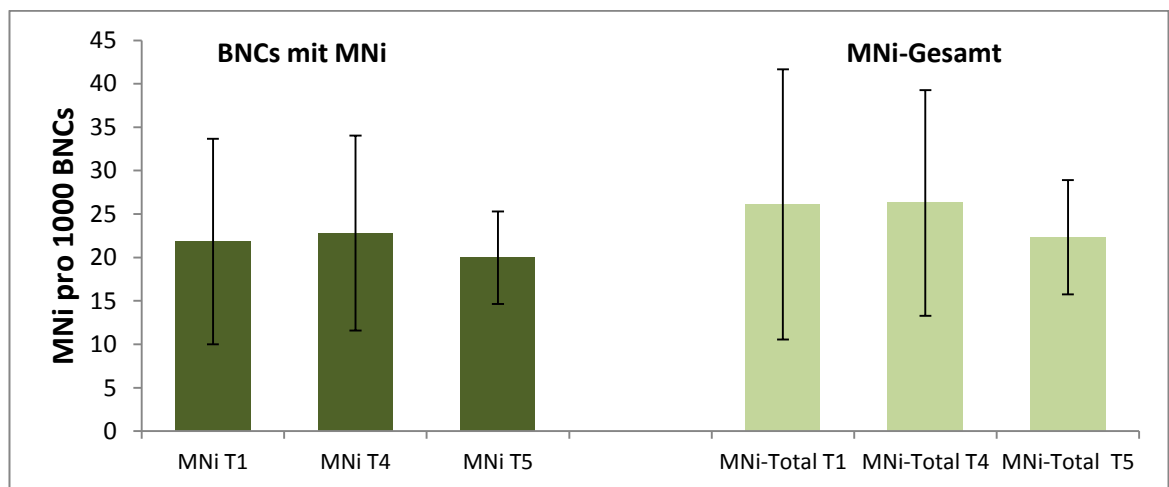


Abbildung 32: Vergleich von BNCs mit MNi und MNi-Gesamt in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.1.4 Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Zum statistischen Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe konnten nur Daten aus den Alterskategorien der 75 – 84 und > 85 jährigen Probanden herangezogen werden. Im Laufe der Studie reduzierte sich die Teilnehmerzahl der 65 – 74 Jährigen in der Gedächtnisgruppe auf 2 Probanden, weshalb diese nicht mehr zur Analyse verwendet wurden.

In der Altersgruppe der 75 – 84 jährigen Teilnehmer zeigte sich in der Interventionsgruppe wie bereits erwähnt vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T4 sowie von T1 auf T5 eine Verringerung der Mikrokernanzahl. Vom Zeitpunkt T4 zu T5 kam es zu einer minimalen Erhöhung. In der Gedächtnisgruppe konnte eine kontinuierliche Reduktion zu allen Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden. Die Daten beider Gruppen wiesen jedoch zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz auf.

In der Altersgruppe der > 85 Jährigen kam es in der Interventions- sowie Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 zu einer nicht signifikanten Erhöhung an BNCs mit MNi. Zu den Untersuchungszeitpunkten T1 zu T5 sowie T4 zu T5 konnte eine Verringerung der Anzahl an MNi beobachtet werden. Diese Reduktionen waren jedoch nicht signifikant.

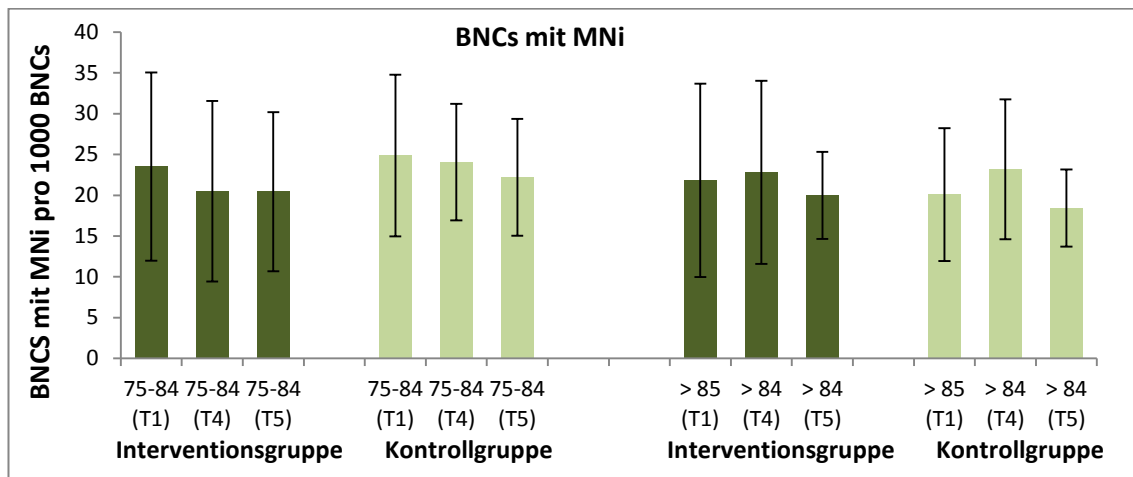


Abbildung 33: Vergleich der Anzahl an BNCs mit MNi zum Zeitpunkt T1,T4,T5 in Abhängigkeit der Alterskategorien sowie der Studiengruppen

Bei der Anzahl an MNi-Total lässt sich ein ähnlicher Trend in den jeweiligen Alterskategorien und Studiengruppen erkennen. Die ausgewerteten Daten zeigten ebenfalls zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen signifikanten Unterschied auf.

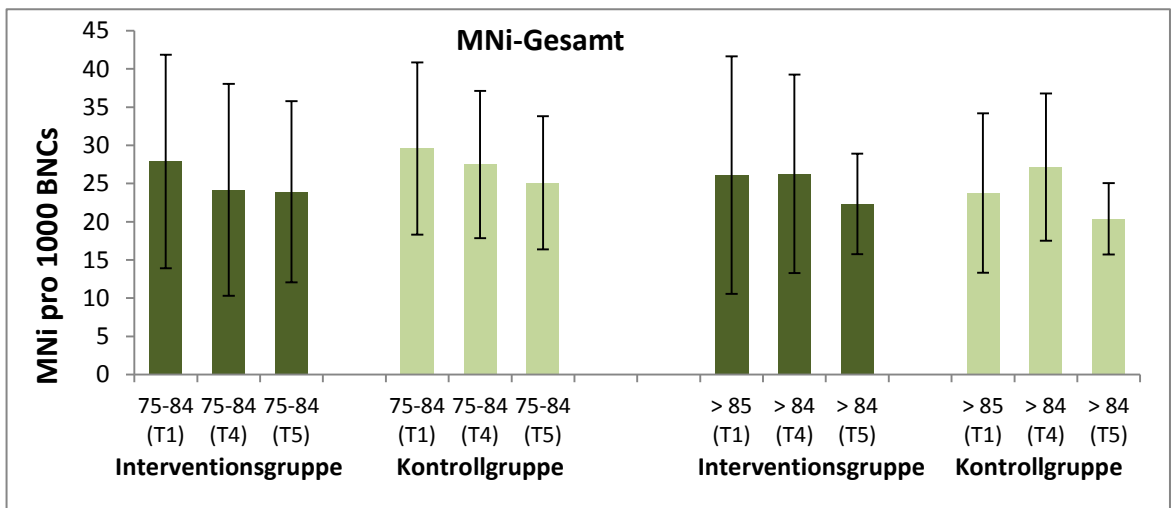


Abbildung 34: Vergleich der Anzahl an MNi-Gesamt zum Zeitpunkt T1,T4,T5 in Abhängigkeit der Alterskategorien sowie der Studiengruppen

4.4.2 Nukleoplasmatische Brücken und Nuclear Buds

4.4.2.1 Altersgruppe 65 - 74

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Bridges_T1	10	0,70	0,89
Buds_T1	10	2,20	1,99
Bridges_T4	9	0,13	0,27
Buds_T4	9	2,20	1,46
Bridges_T5	8	0,13	0,35
Buds_T5	8	0,94	1,61

Tabelle 21: Übersicht der NPBs und NBuds in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Betrachtet man das Vorkommen von BNCs mit NPBs in der Altersgruppe der 65 – 74 jährigen Studienteilnehmer so konnten keine signifikanten Veränderungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden, was vor allem an der hohen Standardabweichung zum Zeitpunkt T1 liegen dürfte.

Die Anzahl der Zweikernzellen mit NBuds reduzierte sich nur vom Zeitpunkt T1 zu T5 ($p = 0,027$) signifikant. Die berechneten Mittelpunkte wiesen zu allen Zeitpunkten eine sehr hohe Standardabweichung auf.

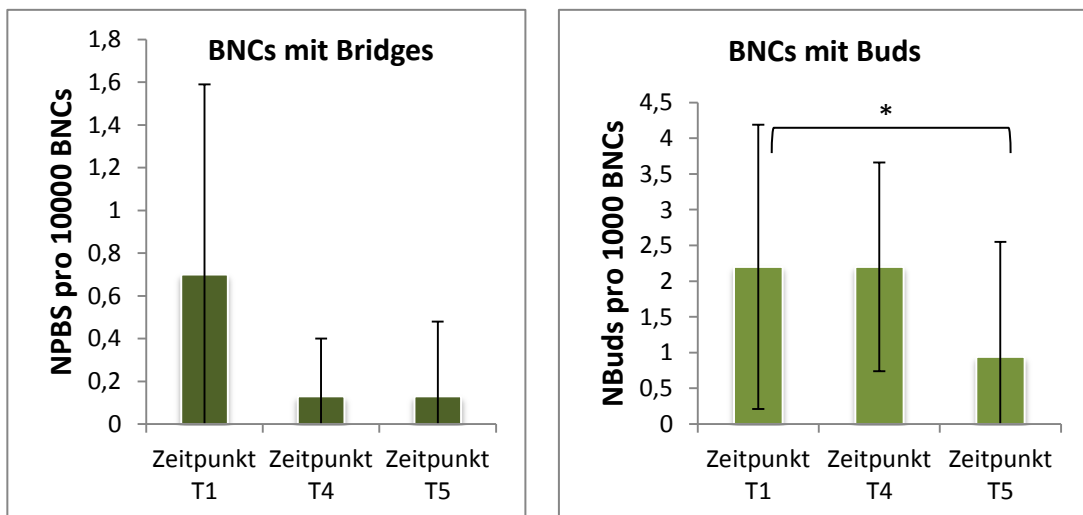


Abbildung 35: Vergleich von BNCs mit NPS und NBuds in der Altersgruppe 65 - 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.2.1 Altersgruppe 75 - 84

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Bridges_T1	39	1,00	0,89
Buds_T1	39	3,57	2,51
Bridges_T4	26	0,19	0,32
Buds_T4	26	2,08	1,34
Bridges_T5	21	0,05	0,29
Buds_T5	21	1,00	1,06

Tabelle 22: Übersicht der NPBs und NBuds in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Die berechneten Mittelwerte der Zweikernzellen mit NPBs reduzierten sich sowohl vom Zeitpunkt T1 zu T4 ($p = 0,009$) als auch von T1 zu T5 ($p = 0,003$) signifikant in der Altersgruppe der 75 – 84 Jährigen.

Ein ähnlicher Trend lässt sich bei den Werten der BNCs mit NBuds in dieser Alterskategorie feststellen. Die Anzahl der NBuds verringerte sich zwischen T1 zu T4 ($p = 0,041$) sowie zwischen T1 zu T5 ($p = 0,008$) signifikant.

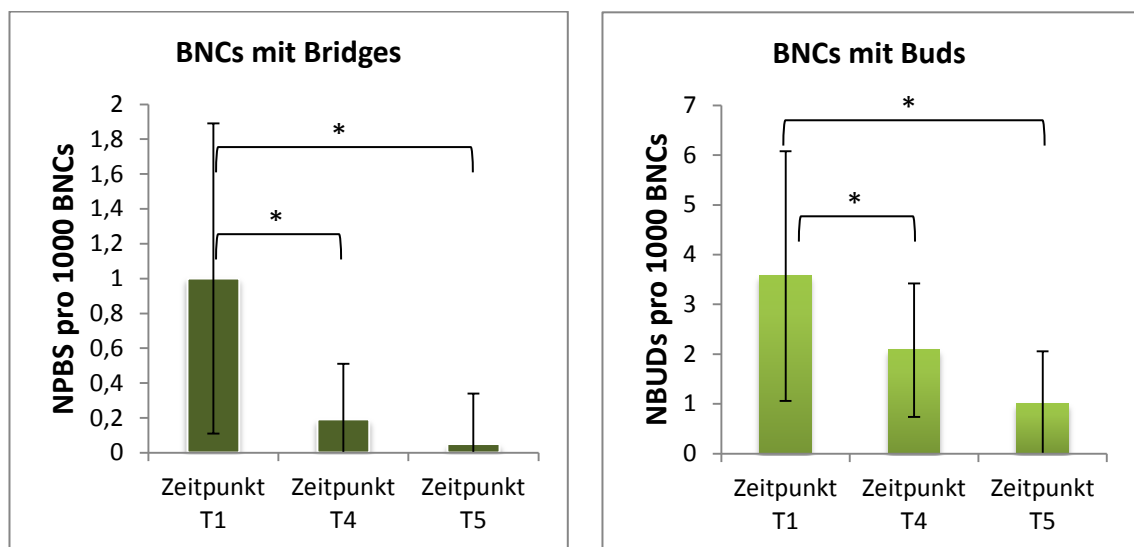


Abbildung 36: Vergleich von BNCs mit NPS und NBuds in der Altersgruppe 75 - 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.2.2 Altersgruppe > 85

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Bridges_T1	47	1,26	1,17
Buds_T1	47	4,21	4,22
Bridges_T4	28	0,33	0,44
Buds_T4	28	2,83	2,27
Bridges_T5	17	0,12	0,29
Buds_T5	17	1,81	2,61

Tabelle 23: Übersicht der NPBs und NBuds in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

In der Altersgruppe der > 85 jährigen Probanden konnte eine ähnliche signifikante Veränderung beobachtet werden. Sowohl die Anzahl der BNCs mit NPBs als auch die Häufigkeit von NBuds reduzierte sich zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,026$) sowie T1 zur T5 ($p = 0,023$). Keine statistische Signifikanz zeigten die Werte von T4 zu T5 ($p = 0,068$) auf.

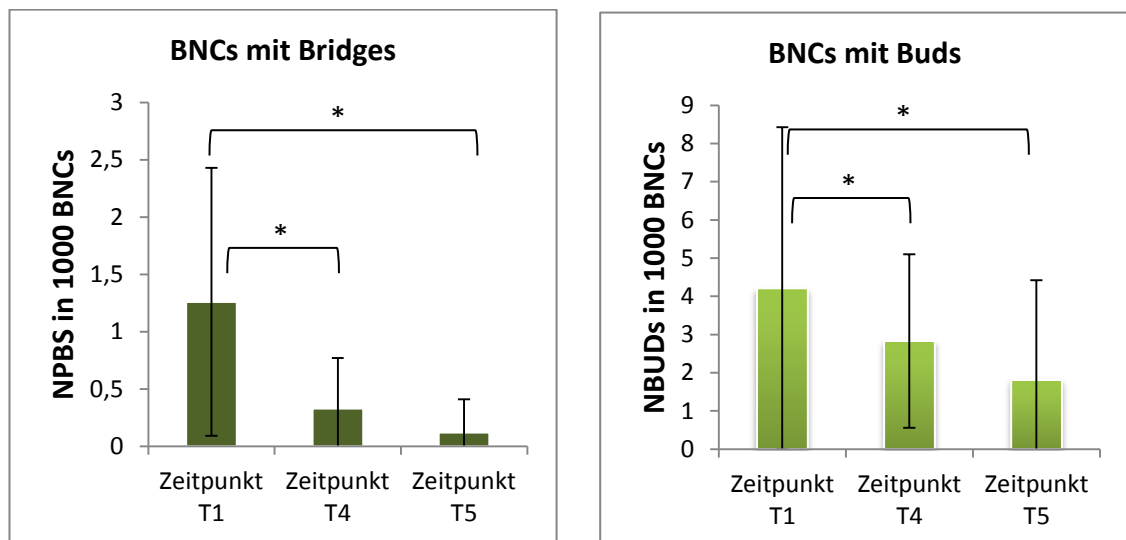


Abbildung 37: Vergleich von BNCs mit NPS und NBuds in der Altersgruppe > 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.3 Apoptosen und Nekrosen

4.4.3.1 Altersgruppe 65 - 74

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen_T1	10	0,50	0,17
Nekrosen_T1	10	0,78	0,53
Apoptosen_T4	9	0,23	0,18
Nekrosen_T4	9	0,17	0,13
Apoptosen_T5	8	0,09	0,17
Nekrosen_T5	8	0,02	0,05

Tabelle 24: Übersicht der Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Die berechneten Mittelwerte der Apoptosen zeigten eine signifikante Reduktion zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,018$) und zwischen T1 zu T5 ($p = 0,028$). Eine Veränderung konnte auch zwischen T4 zu T5 ($p = 0,223$) festgestellt werden, jedoch war diese nicht signifikant. Eine ähnliche Abnahme konnte auch beim Parameter Nekrose dokumentiert werden. Vom Zeitpunkt T1 zu T4 ($p = 0,018$) und T1 zu T5 ($p = 0,028$) veränderten sich die Werte signifikant, während die Verringerung zwischen T4 zu T5 mit einem p -Wert von 0,068 knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 lag.

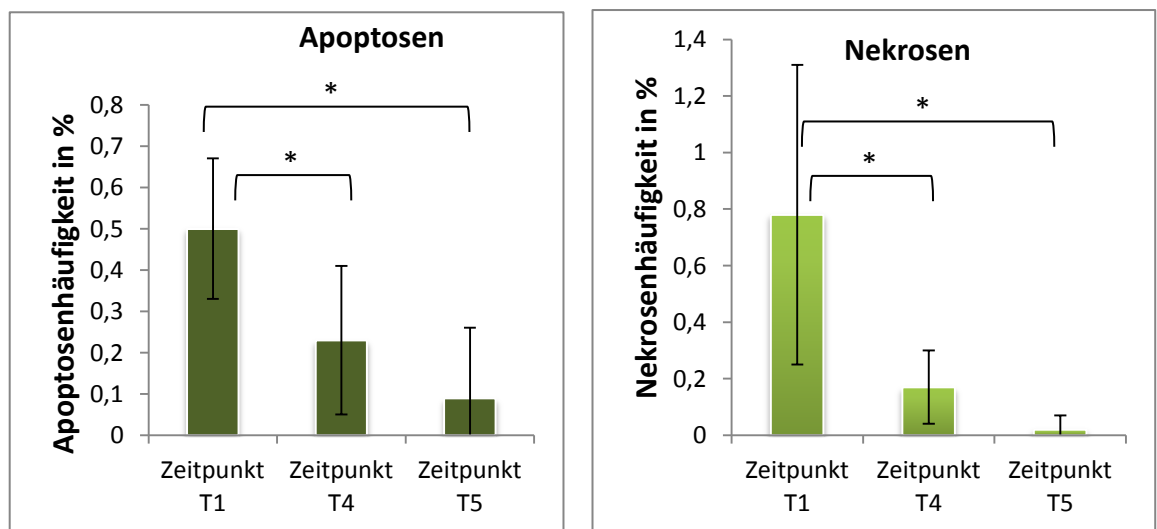


Abbildung 38: Vergleich von Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 65 – 74 zum Zeitpunkt T1, T4,

T5

4.4.3.2 Altersgruppe 75 – 84

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen_T1	39	0,81	0,56
Nekrosen_T1	39	0,63	0,37
Apoptosen_T4	26	0,26	0,27
Nekrosen_T4	26	0,15	0,11
Apoptosen_T5	21	0,09	0,22
Nekrosen_T5	21	0,07	0,12

Tabelle 25: Übersicht der Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Betrachtet man das Vorkommen der Apoptosen in der Altersgruppe der 75 – 84 jährigen Senioren so konnte zu jedem vorliegenden Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Verringerung festgestellt werden. Zu einer starken signifikanten Verminderung kam es bei der Anzahl an Nekrosen zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 ($p = 0,000$) sowie T1 zu T5 ($p = 0,000$). Zwischen T4 zu T5 ($p = 0,09$) lag keine Signifikanz vor.

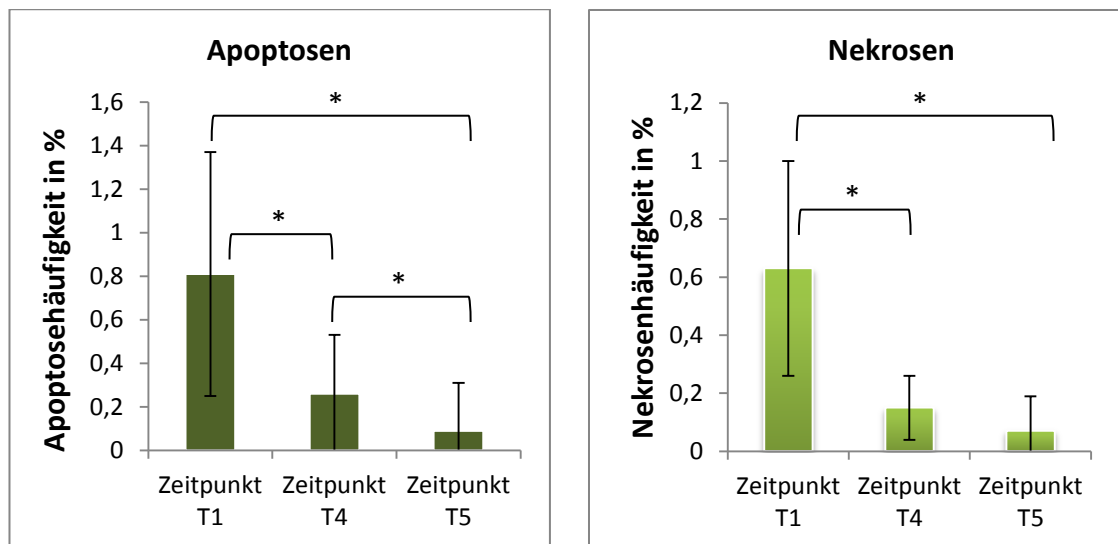


Abbildung 39: Vergleich von Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe 75 – 84 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.4.3.3 Altersgruppe > 85

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen_T1	47	0,74	0,54
Nekrosen_T1	47	0,65	0,43
Apoptosen_T4	28	0,36	0,25
Nekrosen_T4	28	0,23	0,17
Apoptosen_T5	17	0,05	0,07
Nekrosen_T5	17	0,08	0,09

Tabelle 26:: Übersicht der Apoptosen und Nekrosen in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

Während die Anzahl der Apoptosen nur zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 zu T5 ($p = 0,002$) und T4 zu T5 ($p = 0,012$) signifikant reduziert wurden, lagen die p-Werte der Nekrose-Häufigkeit zu allen Untersuchungszeitpunkten unter einem Signifikanzniveau von 0,05.

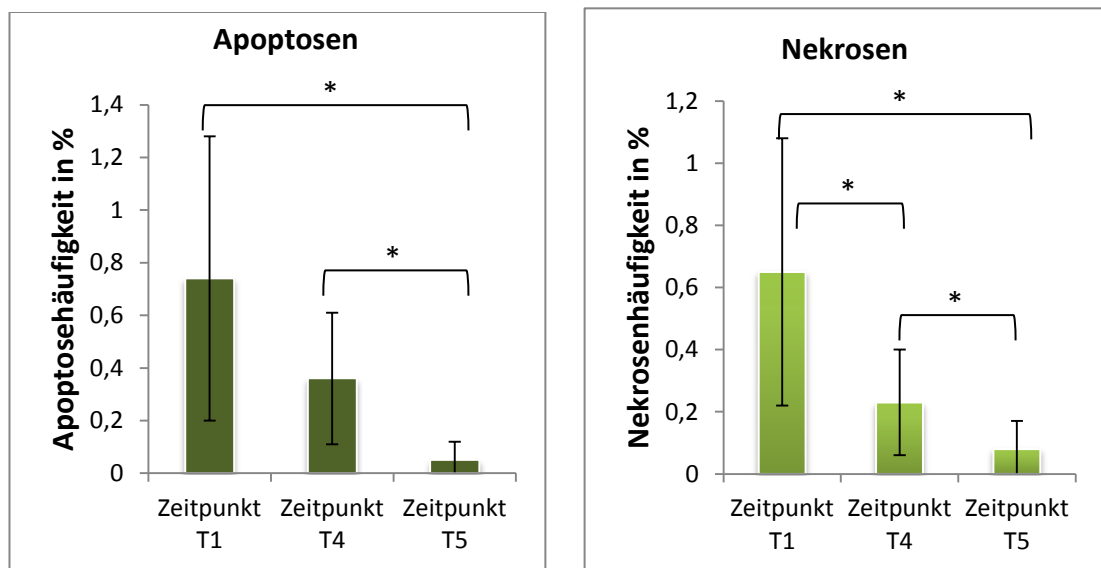


Abbildung 40: Vergleich von Apoptose und Nekrosen in der Altersgruppe > 85 zum Zeitpunkt T1, T4, T5

4.5 Die wichtigsten Werte auf einen Blick

Da das Hauptaugenmerk bei der Analyse der Daten vorwiegend auf die Anzahl an Mikrokernen sowie Mikrokerne-Gesamt in der Trainingsgruppe gelegt worden ist, werden in den nachfolgenden Tabellen noch einmal die Ergebnisse bezogen auf die

Mikrokernfrequenz zu allen Untersuchungszeitpunkten zusammengefasst und graphisch dargestellt.

Gruppe Training

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	35	23,94	12,31
BNCs mit Mikrokerne_T2	23	18,26	10,44
BNCs mit Mikrokerne_T3	26	19,32	10,39
BNCs mit Mikrokerne_T4	20	19,83	12,13
BNCs mit Mikrokerne_T5	22	21,05	8,62
Mikrokerne-Gesamt_T1	35	28,11	15,23
Mikrokerne-Gesamt_T2	23	21,89	12,61
Mikrokerne-Gesamt_T3	26	23,36	13,55
Mikrokerne-Gesamt_T4	20	23,33	15,47
Mikrokerne-Gesamt_T5	22	23,96	10,05

Tabelle 27: Überblick der Anzahl an MNi und MNi Gesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten der Trainingsgruppe

Gruppe Training & Ernährung

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	29	22,16	13,14
BNCs mit Mikrokerne_T2	27	18,71	10,84
BNCs mit Mikrokerne_T3	22	18,57	12,21
BNCs mit Mikrokerne_T4	21	20,41	11,75
BNCs mit Mikrokerne_T5	12	20,62	7,33
Mikrokerne-Gesamt_T1	29	26,67	17,05
Mikrokerne-Gesamt_T2	27	23,06	15,38
Mikrokerne-Gesamt_T3	22	22	14,61
Mikrokerne-Gesamt_T4	21	23,43	13,23
Mikrokerne-Gesamt_T5	12	24,26	9,98

Tabelle 28: Überblick der Anzahl an MNi und MNi Gesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten der Gruppe Training & Ernährung

Gedächtnisgruppe:

	Anzahl der Probanden (N)	Mittelwert	Standardabweichung
BNCs mit Mikrokerne_T1	32	21,53	9,18
BNCs mit Mikrokerne_T2	22	16,26	6,23
BNCs mit Mikrokerne_T3	22	18,56	9,55
BNCs mit Mikrokerne_T4	22	23,49	7,75
BNCs mit Mikrokerne_T5	12	20,88	5,63
Mikrokerne-Gesamt_T1	32	25,52	11,07
Mikrokerne-Gesamt_T2	22	19,41	7,64
Mikrokerne-Gesamt_T3	22	23,03	12,63
Mikrokerne-Gesamt_T4	22	27,27	9,16
Mikrokerne-Gesamt_T5	12	23,26	6,52

Tabelle 29: Überblick der Anzahl an MNi und MNi Gesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten der Gedächtnisgruppe

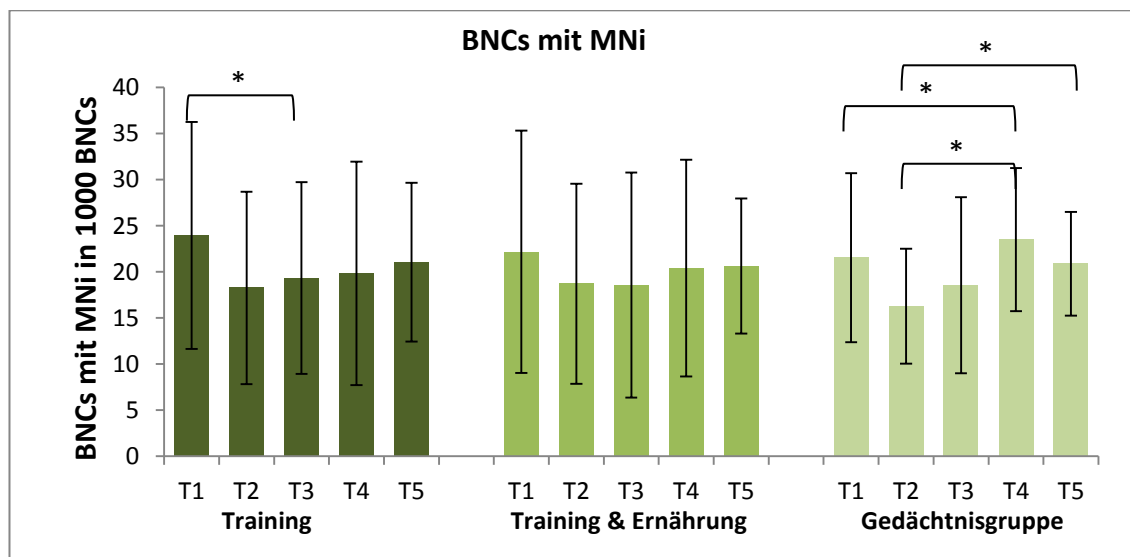


Abbildung 41: Vergleich der Anzahl an BNCs mit MNi zu allen Untersuchungszeitpunkten in Abhängigkeit der Studiengruppen

Altersgruppen:

	Altersgruppe 65 – 74		Altersgruppe 75 - 84		Altersgruppe >85	
	MW.	Stabw.	MW	Stabw.	MW	Stabw.
BNCs mit MNi_T1	22,60	11,18	23,53	11,54	21,83	11,84
BNCs mit MNi_T2	21,00	5,68	17,69	9,83	17,18	9,89
BNCs mit MNi_T3	19,41	8,82	17,75	8,82	19,55	12,29
BNCs mit MNi_T4	18,97	7,00	20,49	11,07	22,80	11,23
BNCs mit MNi_T5	24,00	2,76	20,44	9,74	19,98	5,33
MNi-Gesamt_T1	25,90	12,20	27,89	13,96	26,11	15,55
MNi-Gesamt_T2	24,06	7,77	21,67	11,81	20,90	14,04
MNi-Gesamt_T3	22,98	10,75	21,26	10,34	24,00	16,03
MNi-Gesamt_T4	21,54	7,79	24,18	13,86	26,29	12,99
MNi-Gesamt_T5	26,92	3,17	23,92	11,86	22,32	6,58

Tabelle 30: Überblick der Anzahl an MNi und MNi-Gesamt in Abhängigkeit der 3 Altersgruppen zu allen Untersuchungszeitpunkten

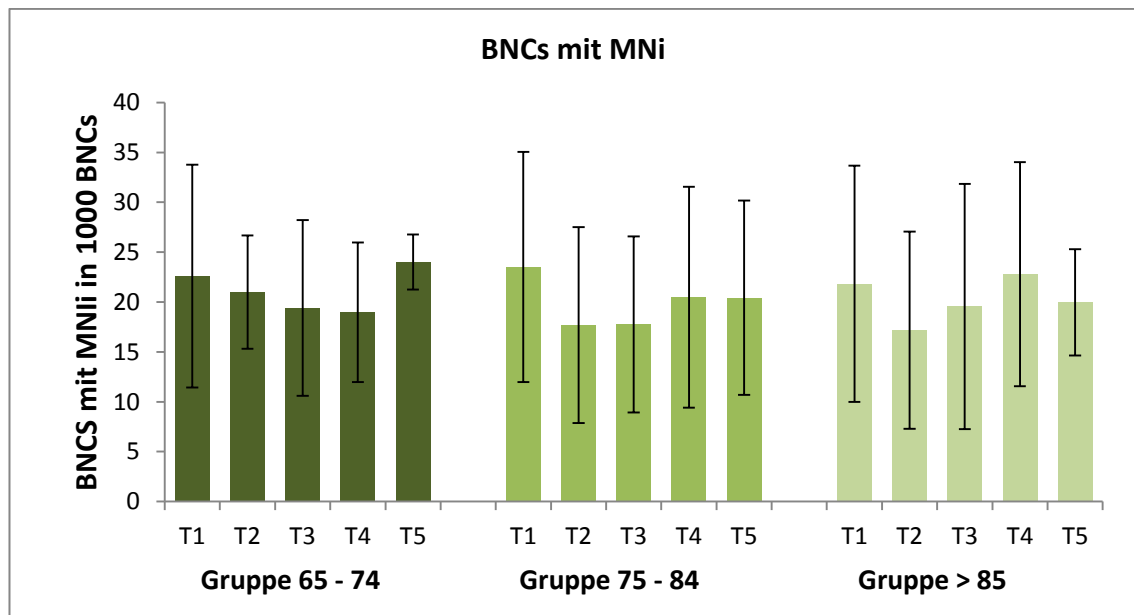


Abbildung 42: Vergleich der Anzahl an BNCs mit MNi zu allen Untersuchungszeitpunkten in Abhängigkeit der Alterskategorien

5. Diskussion der Ergebnisse

Die nachfolgende Diskussion bzw. Interpretation der Ergebnisse konzentriert sich auf die Entstehung von Mutationen sowie DNA – Schäden in der Trainingsgruppe.

Betrachtet man die Studienergebnisse der Gruppe Training in Assoziation mit dem Auftreten von Mikrokernen so lässt sich vermuten, dass ein regelmäßig durchgeführtes Krafttraining für längere Zeit eine Reduktion von Zweikernzellen mit Mikrokernen bewirkt sowie zu einer Abnahme der gesamten Mikrokernfrequenz führt.

Während nach 6 Monaten die berechneten Mittelwerte noch eine signifikante Verminderung aufwiesen, konnte nach 12 bzw. 18 Monaten zwar eine deutliche Reduktion der Mikrokerne im Vergleich zu den Ausgangswerten festgestellt werden, allerdings waren diese Daten nicht mehr signifikant. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass es im Laufe der Studie zu einem deutlichen Rückgang der Probandenanzahl gekommen ist und somit weniger Daten für die Analyse herangezogen wurden. Auch die Veränderung des Trainingsplans in Bezug auf mehr Selbstverantwortung nach 6 sowie nach 12 Monaten könnte einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Dies würde auch den nicht signifikanten Mikrokernanstieg zwischen dem Zeitpunkt T4 auf T5 erklären. Es wird angenommen, dass das selbständige Training von den Probanden weniger konsequent und intensiv durchgeführt worden ist, als die unterstützenden Trainingseinheiten durch ein qualifiziertes Expertenteam.

Die vorliegenden Ergebnisse der zusätzlich untersuchten genotoxischen Parameter wie Apoptose, Nekrose, nuclear Buds und nukleoplasmatische Brücken lassen ebenfalls darauf schließen, dass ein gezieltes progressives Training einen positiven Einfluss auf die Anomalien des Zellkerns haben. Zu allen Untersuchungszeitpunkten (T1 zu T4, T1 zu T5 und T4 zu T5) konnte eine signifikante Verringerung der Parameter festgestellt werden. Die einzig nicht signifikante Abnahme von T4 zu T5 konnte bei dem Vorkommen von Zweikernzellen mit NPBs festgestellt werden.

In der Literatur gibt es bislang noch keine Studien die über ein ähnliches Studiendesign verfügen, um die Ergebnisse vergleichen zu können. Des Weiteren ist der Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und dem Auftreten von Mikrokernen sehr umstritten.

Schiffel et al, 1997 kamen zu dem Ergebnis, dass ein erschöpfendes Ausdauertraining zu einer Erhöhung von Mikrokernen führt.

Im Gegensatz dazu wurden in der Studie von Neubauer et. al 2008, nach einem Ironman – Wettbewerb bei 42 Athleten kein direkter Zusammenhang zwischen einer körperlichen Aktivität und dem Auftreten von Entzündungsreaktionen und DNA-Schäden festgestellt. Auch eine japanische Studie bestätigt, dass eine moderate körperliche Aktivität mehrmals pro Woche die Mikrokernfrequenz positiv beeinflusst [Huang et al., 2009].

Bei diesen beschriebenen Untersuchungen ist jedoch zu beachten, dass die Durchführung sowie die Intensität des Trainings deutlich vom Studiendesign der Forschungsplattform „Active Ageing“ abwichen. Des Weiteren waren die Probanden der genannten Studien deutlich jünger.

Dennoch wird angenommen, dass ein körperliches Training eine wichtige Rolle in der Verminderung des Risikos diverser Erkrankungen wie Diabetes, Krebs etc. spielt [Wagner et al., 2011]. Besonders im fortgeschrittenen Alter führt eine regelmäßige Bewegung zu verbesserten Skelettmuskelfunktionen, wodurch zahlreiche Risikofaktoren wie z.B. Sarkopenie etc. reduziert werden können [Haehling et al., 2010; Hohenstein et al., 2011, Gremeaux et al., 2012]

In der jüngsten Altersgruppe der 65 – 74 Jährigen konnte keine statistisch signifikante Veränderung der Mikrokernanzahl sowie der gesamten Mikrokernfrequenz beobachtet werden. Nach 18 Monaten konnte der höchste Mittelwert an BNCs mit MNi und MNi-Gesamt festgestellt werden.

Des Weiteren zeigten die Parameter wie Apoptose und Nekrose zwischen den Zeitpunkten T1 zu T4 sowie T1 zu T5 signifikante Verringerungen auf. Auch BNCs mit

Buds reduzierten sich signifikant von T1 zu T5. Aufgrund der sehr geringen Probandenanzahl in dieser Gruppe sind die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig.

In der Altersgruppe der 75 – 84 Jährigen kommt es hinsichtlich der Mikrokerne zu keinem verglichenen Untersuchungszeitpunkt zu einer signifikanten Verringerung. Im Gegensatz dazu zeigten alle weiteren genotoxischen Parameter eine signifikante Reduktion zu den Zeitpunkten T1 zu T4 sowie T1 zu T5 auf.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich in der ältesten Gruppe der Studie. Die Mikrokernanzahl sowie die gesamte Mikrokernfrequenz war zu keinem verglichenen Zeitpunkt signifikant vermindert.

Die berechneten Mittelwerte der BNCs mit NBuds bzw. NPBS reduzierten sich signifikant zu den Zeitpunkten T1 zu T4 sowie T1 zu T5. Während in der Gruppe der > 85 Jährigen die Nekrose zu allen vorliegenden Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Abnahme aufzeigte, konnte beim Parameter Apoptose nur die Zeitpunkte T1 zu T5 und T4 zu T5 signifikant reduziert werden.

Bisher durchgeführte Studien belegen eine Zunahme der Mikrokernfrequenz im fortgeschrittenen Alter. In einer aktuellen Studie konnte ein signifikanter Anstieg der Mikrokernrate ab dem 40. Lebensjahr beobachtet werden [Nefic und Handzic, 2013]. Des Weiteren wird angenommen, dass die MNI-Häufigkeit bis zum Alter von 70 Jahren stetig zunimmt und danach wieder leicht absinkt. Dieses Vorkommen wird jedoch vorwiegend bei Frauen festgestellt [Wojda et al, 2007]. Zurück zu führen lässt sich dies auf das gehäufte Auftreten des X-Chromosom-Verlustes [Fenech und Bonassi, 2011]. Diese wissenschaftlichen Evidenzen stützen die Ergebnisse der „Active Ageing“ Studie, denn bei allen drei Altersgruppen konnte keine signifikante Veränderung auf das Mikrokernvorkommen beobachtet werden.

Das vermehrte Auftreten von Mikrokernen während des Alterungsprozesses kann auch noch durch zahlreiche weitere Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen die kumulative Wirkung von erworbenen Genmutationen, die sowohl bei DNA – Reparaturmechanismen als auch bei Chromosomensegregationen beteiligt sind, aber

auch numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen, die durch endogene Genotoxine, inadäquate Nährstoffzufuhr, schädliche Umwelteinflüsse und diverse lebensstilabhängige Faktoren entstehen [Fenech und Bonassi, 2011].

Über das Vorkommen von weiteren genotoxischen Parametern wie Apoptosen, Nekrosen, BNCs mit NPBs und NBuds in Assoziation mit dem Alter fehlen bisher noch wissenschaftliche Beweise.

Die Ergebnisse der Kontrollgruppe in Bezug auf das Vorkommen von Zweikernzellen mit MNi sowie die gesamte Mikrokernfrequenz zeigten ebenfalls am Ende der Studie eine positive allerdings nicht signifikante Abnahme auf. Des Weiteren konnte eine signifikante Reduktion der Parameter NPBs, Apoptosen sowie Nekrosen beobachtet werden. Zurück zu führen ist dies möglicherweise auf den Faktor der Sozialisierung sowie der gesteigerten Motivation für einen aktiveren Lebensstil mit mehr Bewegung und gesunder Ernährung.

6. Schlussbetrachtung

Die Ergebnisse der Interventionsgruppe Training lassen vermuten, dass nach einem 18 monatigen progressiven Krafttraining die Mikrokernfrequenz verringert und in weiterer Folge die Mutationsrate sowie DNA – Schäden im Alter gesenkt werden.

Allerdings konnte nur im ersten Trainingshalbjahr eine signifikante Reduktion des Parameters beobachtet werden. Zurück zu führen lässt sich dies möglicherweise darauf, dass sich zu den nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten T4 und T5 der Anteil des selbständigen Trainings erhöhte bzw. komplett eigenständig trainiert wurde.

Des Weiteren konnte eine signifikante Verringerung der genotoxischen Parameter wie Apoptose, Nekrose, BNCs mit NBuds zu allen verglichenen Untersuchungszeitpunkten erzielt werden. Keinen signifikanten Einfluss auf die Anomalie des Zellkerns konnte bei Zweikernzellen mit NBuds zum Zeitpunkt T4 auf T5 festgestellt werden.

Das Vorkommen von Mikrokernen in den verschiedenen Altersgruppen zeigen keine signifikanten Veränderungen. Dies könnte dadurch begründet werden, dass die Mikrokernfrequenz bis zum 70. Lebensjahr kontinuierlich ansteigt und danach wieder leicht gesenkt wird [Wojda et al., 2007].

Die Ergebnisse der „Active Ageing“ Studie sind kaum mit anderen wissenschaftlichen Studien zu vergleichen. Dennoch wird ein regelmäßiges Krafttraining im fortgeschrittenen Alter empfohlen, da es sowohl positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand aufweist, als auch zur Senkung vieler lebensstilabhängigen Faktoren beiträgt.

7. Zusammenfassung

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung, steigt die Anzahl an älteren Menschen kontinuierlich an. Im Jahr 2050 werden bereits über 2 Milliarden Personen über 60 – Jahre alte sein [WHO; 2013]. Dies stellt unser Gesundheitssystem vor völlig neue Aufgaben und Herausforderungen. Um den Menschen jedoch ein gesundes Altern zu ermöglichen sind präventive Maßnahmen im Bereich Bewegung und Ernährung von großer Wichtigkeit. Aber auch die Erforschung nach neuen Therapieansätzen ist in der Zukunft unumgänglich [Schuit, 2006; Nigam et al., 2012].

Der CBMN-Assay ist eine der am häufigsten angewandten Methoden zur Messung von DNA-Schäden und Mutationen in peripheren Blutlymphozyten [El-Zein et al., 2011; Fenech; 2007]. Besonders das Auftreten von Mikrokernen ist mit dem Alter assoziiert und gilt als ein wichtiger Biomarker für diverse Krebserkrankungen [Fenech und Bonassi, 2011]. Für das Vorkommen der Parameter Apoptose, Nekrose, nuclear Buds und nukleoplasmatische Brücken gibt es noch kaum wissenschaftliche Evidenzen.

Im Rahmen der Forschungsplattform „Active Ageing“ wurde die Auswirkung eines 18 – monatigen progressiven Krafttrainings auf die Entstehung von Mutationen und chromosomalen Veränderungen in institutionalisierten Pensionisten untersucht und mit Hilfe der CBMN – Methode eruiert.

Am Beginn der Studie wiesen die Probanden der Interventionsgruppe Training durchschnittlich 23,94 Mikrokerne (SD= 12,31) auf. Nach dem ersten Trainingshalbjahr konnte die Anzahl der berechneten Mikrokernen um 19,35% signifikant verringert werden ($p = 0,017$). Eine weitere nicht signifikante Abnahme dieses Parameters konnte zu den Untersuchungszeitpunkten T4 (MW = 19,83 SD = 12,12) und T5 (MW = 21,05; SD = 8,62) festgestellt werden. Das Vorkommen von Zweikernzellen mit NPBs konnte nach 12 Monaten ($p = 0,002$) sowie nach 18 Monaten ($p = 0,001$) signifikant reduziert werden. Weitere Parameter wie Apoptose, Nekrose, NBuds konnten zu allen vorliegenden Untersuchungszeitpunkten (T1 zu T4, T1 zu T5, T4 zu T5) signifikant reduziert werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein regelmäßig durchgeführtes Training den Gesundheitszustand im Alter positiv beeinflusst.

8. Summary

Several studies investigated the effect of ultra – endurance activity on DNA – damage in young athletes. So far there are data of the influence of regular resistance training on mutations and chromosomal changes in elderly lacking.

The Research Platform “Active Ageing” focused on the effect of nutrition and exercise intervention in older people aged between 65 – 98 years, who were living in five different elderly homes in Vienna. More than 100 participants were recruited for the randomized, controlled intervention trial and were randomized into the following three groups “training”, “training and nutrition” and “cognitive or control group”. During the first twelve months professionals trained the two intervention groups. After that period they were performed their organised training independently. The “training and nutrition” group received in addition to the sport program a protein- and nutrient rich supplement called “Forti Fit”. To exclude the possible social influence the control group were performed cognitive training with the same frequency as the intervention groups. During the whole period of 18 months blood samples from the participants were taken at the beginning of the intervention and after 3, 6 and 12 months and at the end of the intervention of the 18 months.

The effect of the training only has been measured in this work in the peripheral blood lymphocytes with the CBMN-Assay. The work was focused on the effects of an 18 months lasting progressive resistance training on mutation and DNA-damage. The control group is discussed by my colleague Evelyn Bacher.

After they have been enrolled the subjects of the training group had 23.94 micronuclei (SD= 12.31). After the first 6 intervention months they decreased significantly ($p = 0,017$) by 19.35%. Binucleated cells with NPBs were significantly reduced after 12 months ($p = 0.002$) and 18 months ($p = 0.001$) of intervention. Other genotoxic parameters such as apoptosis, necrosis and nuclear buds decreased significantly after 12 and 18 months. Results could prove that regular physical activity in elderly was able to improve health biomarker.

9. Literaturverzeichnis

Abt-Zegelin A. und Reuther S. Bewegungsförderung. Mobil im Pflegeheim. Die Schwester/Der Pfleger 2011; 04.

Ames B.N. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. PNAS 2006; 103 (47): 17589–17594.

Andreassi M.G., Barale R., Iozzo P., Picano E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. Mutagenesis 2011; 26 (1): 77 – 83.

Bartl R. Osteoporose - Prävention, Diagnostik, Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart- New York 2010; 4. Auflage.

Bauer J.M., Wirth R., Volkert D., Werner H., Sieber C.C. Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie im Alter- Von der Pathophysiologie zu Therapie. Ergebnisse eines internationalen Expertenmeetings der BANNStiftung. Deutsche Med. Wochenschrift 2008; 133: 305-310.

Blasiak J., Arabski M., Krupa R., Katarzyna Wozniak K., Zadrozny M., Kasznicki J., Zurawska M., Drzewoski J.: DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus. Mutation Research 2004; 554: 297–304.

BMSKA „Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz“
Österreichischer Pflegevorsorge-Bericht 2011, Wien 2011.

BMSKA „Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz“
Hochaltrigkeit in Österreich. Eine Bestandsaufnahme 2009, Wien 2009.

Bolognesi C., Lando C., Forni A., Landini E., Scarpato R., Milgliore L., Bonassi S. Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes. Age and Ageing 1999; 28: 393 – 397.

Botto N., Rizza A., Colombo M.G., Mazzone, A.M., Manfredi S., Masetti S., Clerico A., Biagini A., Andreassi M.G. Evidence for DNA damage in patients with coronary artery disease. Mutation Research 2001; 493: 23–30.

Coli G. To prevent the osteoporosis playing in advance. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2013; 10: 83 – 84.

Cook M., Evans M., Dizdarogku M., Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal* 2003; 17 (10): 1195-1214

Cruz-Jentoft A., Baeyens J., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinkova E., Vandewoude M., Zamboni M. Sarcopenie: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2010; 39: 412-423

Cuny G.D. Neurodegenerative diseases: challenges and opportunities. *Future Med. Chem.* 2012; 4(13): 1647–1649

Dillon V.S., Thomas P., Iarmarocovai G., Kisch-Volders M., Bonassi S, Fenech M. Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis* 2011; 26 (1): 33 – 42.

Dirks A.J. And Leeuwenburgh C. Der Einfluss von Alter und Training auf die Apoptose im Skelettmuskel; *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2005; Nr. 5.

Dusinska M., Kazimirova A, Barancokova M., Beno M., Smolkova B., Horska A., Raslova K., Wsolova L. and Collins A.R. (2003): Nutritional supplementation with antioxidants decreases chromosomal damage in humans. *Mutagenesis* 2003; 18 (4): 371–376.

Ekmekcioglu C. Mineralstoff-und Spurenelementversorgung bei älteren Menschen. *Ganzheitsmedizin und Geriatrie*, Fakultas Verlag und Buchhandel 2003; 20 – 39.

El-Zein R., Vral A. und Etzel C.J. Cytokinesis-blocked micronucleus assay and cancer risk assessment. *Mutagenesis* 2011; 26 (1): 101–106.

Elmadfa I. Ernährungslehre. Verlag Eugen Ulmer Stuttgart 2004.

Elmadfa I. & Leitzmann C. Ernährung des Menschen. Verlag Eugen Ulmer Stuttgart 2004; 4. Auflage, 496-501.

Elmadfa I., Hasenegger V., Wagner K., Putz P., Weidl N.M., Wottawa D., Kuen T., Seiringer G., Meyer A.L., Sturtzel B., Kiefer I., Zilberszac A., Sgarabottolo V., Meidlinger B., Rieder A. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 1. Auflage, Wien 2012.

Evans W.J., Cyr-Campbell D. Nutrition, Exercise and healthy aging. *Nutrition and health for older Americans* 1997; 97 (6).

Fenech M. (1997): The advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. *Mutation Research* 392, 11–18

Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research* 200; 455: 81–95.

Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic instability of human cells. *Mutation Research* 2001; 475: 57 – 67.

Fenech M. & Crott J.W. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes-evidence for breakage-fusion bridge cycles in the cytokinesis –block micronucleus assay. *Mutation Research* 2002; 504: 131-136

Fenech M. Nutritional treatment of genome instability: a paradigm shift in disease prevention and in the setting of recommended dietary allowances. *Nutrition Research Reviews* 2003; 16: 109 – 122.

Fenech M., Chang W.P. Kirsch –Volders M., Holland N., Bonassi. S. and Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis- block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures, *Mutation Research* 2003; 534: 65–75.

Fenech M. Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E retinol β -carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability – results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. *Carcinogenesis* 2005; 26 (5): 991 - 999

Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a “cytome” assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. *Mutation Research* 2006; 600: 58 - 66.

Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols* 2007; 2 (5): 1084-1104.

Fenech M. Dietary reference values of individual micronutrients and nutrients for genome damage prevention: current status and a road map to the future. *Am J Clin Nutr.* 2010a; 91(suppl): 1438S–54S.

Fenech M. Folate, DNA damage and the aging brain. *Mechanisms of Ageing and Development* 2010b; 131: 263 – 241.

Fenech M., Holland N., Zeiger E., Chang W.P., Burgaz S., Thomas P., Bolognesi C., Knasmueller S., Kirsch-Volders M. and Bonassi S. The HUMN and HUMNXL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells—past, present and future. *Mutagenesis* 2011; 26 (1): 239–245.

Fenech M., Kirsch-Volders M., Natarajan A.T., Surralles J., Crott J.W., Parry J., Norppa H., Eastmond D.A., Tucker J.D. and Thomas P. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis* 2011; 26 (1): 125–132.

Fenech M. and Bonassi S. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis* 2011; 26 (1): 43–49.

Gremeaux V., Gayda M., Lepers R., Sosner P., Juneau M., Nigam A. Exercise and longevity. *Maturitas* 2012; 74: 312 – 317.

Haber P. Ernährung und Bewegung für Jung und Alt. Älter werden – gesund bleiben. Springer Verlag 2007.

Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. An overview of sarcopenie: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *Journal Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 129-133.

Hohenstein, K., Lechleitner M., Roth E., Sieber C. and Thalhammer E. Österreichisches Expertenstatement: Altersassoziierter Muskelverlust- Diagnose und Therapie bei Sarkopenie, 2011.

Hartmann A., Plappert U., Raddatz K, Grüner – Fuchs M., Speit G. Does physical acitivity induce DNA damage? *Mutagenesis* 1994; 9 (3): 269 – 272.

Hartmann A., Nieß A.M., Grünert – Fuchs M., Poch B., Speit G. Vitamine E prevents exercise induced DNA damage, *Mutagenesis Res.* 1995; 346: 195-202.

Huang P., Haung B., Weng H., Nakayama K., Morimoto K. Effects of lifestyle on micronuclei frequency in human lymphocytes in Japanese hard – mental workers. *Preventive Medicine* 2009; 48: 383 – 388.

Iarmarcovai G., Bonassi S, Botta A., Baan R.A., Orsie`re T. Genetic polymorphisms and micronucleus formation: A review of the literature. *Mutation Research* 2008; 658: 215–233.

Lamy M., Mojon Ph., Kalykakis G., Legrand R., Butz-Jorgensen E. Oral status and nutrition in the institutionalized elderly. *Journal of Dentistry* 1999; 443-448.

Lane N.E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 194, 3-11.

Lata, H. and L. Walia "Ageing: Physiological Aspects". *JK Science* 2007; 9: 111-115.

Lechleitner M. Eiweiß gegen den Muskelschwund –Die zentrale Rolle der Ernährungstherapie bei Sarkopenie. Pressgespräch 2010.

Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008; 7. Auflagen.

Nanji AA. & Hiller-Sturmhofel S. Apoptosis and necrosis: Two types of cell death in alcoholic liver disease. *Alcohol Health Res. World* 1997; 21: 325- 330.

Nelson M.E.,Rejeski W.J., Blair S.N., Duncan P.W., Judge J.O., King A.C., Macera C.A. Castaneda-Sceppa C. Physical Activity and Public Health in Older Adults Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation. Journal of the American Heart Association* 2007; 1094-1105.

Nigram Y., Knight J., Bhattacharya S., and Bayer A. Physiological Changes Associated with Anging and Immobility. *Journal of Anging Research* 2012.

Mahmoudi M., Mercer J., Martin Bennett M. DNA damage and repair in atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2006; 71: 259 – 268

Mayer F., Scharhag-Rosenberger F., Carlsohn A., Cassel M., Müller S., Scharhag J. Intensität und Effekte von Krafterning bei Älteren. *Deutsches Ärzteblatt* 2011; Jg. 108, Heft 21.

Marktl W., Pils K. und Stacher A. Ganzheitmedizin und Geriatrie. Ernährung im Alter: Defizite, Diagnose, Supplementation, Therapie. Facultas Verlags- und Buchhandles AG 2003; Wien Schriftenreihe Band 26.

Migliore L., Coppede F., Fenech M., und Thomas P. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative disease. *Mutagenesis* 2011; 26 (1): 85 – 92.

Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Family Practice. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York* 2012; 29 : i44-i48

Murken J., Grimm T., Holinski – E. Humangenetik, 7. vollständig überarbeitet Auflage 2006.

Mutschler E.; Schaible H.G. und Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2007.

Nefic H., Handzic I. The effect of age, sex and lifestyle factors on micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of the Bosnian population. *Mutation research* 2013; 753: 1 – 11.

Orta T. and Günebakan S. The effect of aging on micronuclei frequency and proliferation in human peripheral blood lymphocytes. *Indian Journal of Human Genetics* 2012; 18 (1): 95 – 100.

Radak Z., Naito H., Kaneko T., Tahara S., Nakamoto H., Takahashi R., Cardozo – Pelaez F., Goto S. Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflugers. Arch – Eur J. Physiol.* 2002; 445: 273 – 278.

Rahman, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging* 2007; 2: 219-236.

Rasheed S. and Woods R.T. Malnutrition and quality of life in older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2013; 561 – 566.

Reichold S., Neubauer O., Ehrlich V., Knasmüller S., Wagner K.H. No Acute and Persistent DNA damage after an Ironman Triathlon. *Cancer Epidemiolo Biomarkers Prev.* 2008; 17 (8).

Reichold S., Neubauer O., Bulmer A.C., Knasmüller S., Wagner K.H. Endurance exercise and DNA stability: Is there a link to duration and intensity? *Mutation Research* 2009; 682: 28 – 38.

Ribeiro M.L., Arcari D. P., Squassoni A.C., Pedrazzoli J. Effects of multivitamin supplementation on DNA-damage in lymphocytes from elderly volunteers. *Mechanism of Ageing and Development* 2007; 128: 577 – 580.

Rodrigues M.C.O., Sanberg R:P, Cruz L.E., Garbuzova-Davis S. The innate and adaptive immunological aspects in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroimmunology* 2013.

Sari N. (2011): Exercise, physical activity and healthcare utilization: A review of literature for older adults. *Maturitas* 2011; 70: 285– 289.

Schiffli C., Zieres C., Zankl H. Exhaustive physical exercise increases frequency of micronuclei. *Mutation Research* 1997; 389: 243 – 246.

Schuit A.J. Physical activity, body composition and healthy ageing. *Science & Sports* 2006; 21: 209-213.

Shulka P.C., Singh K., Yanagawa B., Teoh H., Verma S. DNA damage repair and cardiovascular disease. *Can J. Cardiol.* 2010; 26.

Sundell Resistance Training is an effective tool against metabolic and frailty syndrome. *Advances in Prevention Medicine* 2011.

Siems W. *Oxidativer Stress und Pharmaka.* Govi-Verlag. Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschberg 2005.

Volkert D. Die Rolle der Ernährung zu Prävention von Sarkopenie und Frailty. Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin 2009; 4: 25-30.

Volkert D., Bauer J.M., Frühwald T., Gehrke L., Lechleitner M., Lenzen-Großimlinghaus R., Wirth R., Sieber C. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG
Klinische Ernährung in der Geriatrie. Aktuelle Ernährungsmedizin 2013; 38: e1–e48.

Wagner K.H., Reichold S., Hölz C., Knasmüller S., Nics L., Meisel M., Neubauer O. Well – trained triathletes experience no adverse health risk regarding oxidative stress and DNA damage by participating in an ultra - endurance event. Toxicology 2010; 278: 211 – 216.

Watzl B. und Leitzmann C. Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. Hypokrates Verlag in MVS Medizinischer Verlag in Stuttgart GmbH. & Co. 2005; 3. unveränderte Auflage.

Wolfe R.R., Miller L.S., Miller K.B. Optimal protein intake in the elderly. Clinical Nutrition 2008; 27: 675 - 684

World Health Organization - WHO Keep fit for life. Meeting the nutritional needs of older persons. Geneva 2002.

Woodside J.V. and Young I. Nutrition and malnutrition in older people. Nutrition and the Eye 2006; 133-142.

Wojda A., Zietkiewicz E., Witt M. Effects of age and gender on micronucleus and chromosome nondisjunction frequencies in centenarians and young subjects. Mutagenesis 2007; 22 (3): 195 – 200.

Zuniga-Gonzalez G.M., Batista-Gonzalez C.M, Gomez-Meda B.C., Ramos-Ibarra M.L., Zamora-Perez A.L., Munoz-Magallanes T., Ramos-Valdes C., Gallegos-Arreola M.P. Micronuclei in diabetes: Folate supplementation diminishes micronuclei in diabetic patients but not in an animal model. Mutation Research 2007; 634: 126–134.

10. Internetquellen

Greiner Bio One (2007): „Gebrauchsanleitung Leucosep“

www.greinerbioone.com/de/row/files/96738/Leucosep-Anleitung_D.pdf

Nutricia FortiFit (2010): „Indikatoren“

http://www.fortifit.nutricia.at/index.php/home/ueber_fortifit/indikationen

Nutricia FortiFit (2010): „Verwendung“

http://www.fortifit.nutricia.at/index.php/home/ueber_fortifit/verwendung1

Nutricia FortiFit (2010): „Zusammensetzung von FortiFit“

<http://www.fortifit.nutricia.at/index.php/home/produkte/fortifit/zusammensetzung>

Kuratorium Wiener Pensionisten-Wohnhäuser (2013): „Geschichte“

<http://www.kwp.at/geschichte.aspx>

Statistik Austria (2012): Lebenserwartung für ausgewählte Altersjahre 1868/71 bis 2000/02 sowie 1951 bis 2012.

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_masszahlen/sterbetafel/index.html

Statistik Austria (2013a): Vorausberechnete Bevölkerungsstruktur für Österreich 2012-2075 laut Hauptszenario:

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognosen/bevoelkerungsprognosen/027308.html

Statistik Austria (2013b): Bundespflegegeld

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/soziales/sozialleistungen_auf_bundesebene/bundespflegegeld/

WHO (2013): Diabetes

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>

World Health Organisation (WHO) 2012: Interesting facts about ageing

<http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Fuchs Birgit, Bakk
Geburtsdatum: 25. Mai 1989
Geburtsort: Krems an der Donau

Ausbildung:

1995 – 1999 Volksschule Krems a.d. Donau
1999 – 2003 Bundesrealgymnasium Krems a.d. Donau
2003 – 2007 Oberstufe des Bundesrealgymnasium Krems
Schwerpunkt: Physik, Chemie und Biologie
Abschluss: AHS-Matura
2007 – 2012 Bakkalaureatsstudium Ernährungswissenschaften
seit 04/2012 Masterstudium Ernährungswissenschaften
Schwerpunkt: Lebensmittelsicherheit und- Qualität
03/2013-11/2013 praktische Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Herrn Univ.-
Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner im Rahmen der
Forschungsplattform „Active Ageing“
01/2014 Abschluss des Masterstudiums

Berufserfahrung:

07 – 08/2008 Praktikum bei Europ Assistance in der Abteilung für
Gesundheits- und Rehabilitationsmanagement
09/2008 – 12/2009 Einsatzbetreuer bei Europ Assistance Wien

07/2010	Praktikum bei Ernährungswissenschaftlerin Mag. Ingeborg Hanreich im Bereich Beratung und Information
04/2012	Praktikum in der Lebensmitteluntersuchungsanstalt der Stadt Wien
05/2012	Praktikum in der wissenschaftlichen Abteilung von Yakult
07/2012-08/2012	Mitarbeiterin in der wissenschaftlichen Abteilung von Yakult
09/2011 – 12/2013	Tutorin an der Universität Wien (UE Mikrobiologie)
seit 01/2014	Praktikum in der mikrobiologischen und molekularbiologischen Abteilung der AGES-Wien