



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

**„EINFLUSS EINES 18-MONATIGEN KOGNITIONSTRAININGS
AUF MUTATIONEN IN INSTITUTIONALISIERTEN
PENSIONISTINNEN UND PENSIONISTEN“**

verfasst von

Evelyn Bacher, Bakk.rer.nat.

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Masterstudium Ernährungswissenschaft

Betreut von:

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

Bemerkung

Diese Masterarbeit wurde im Rahmen der Plattform „Active Ageing“ verfasst.

Da es sich hierbei um eine mehrjährige Interventionsstudie handelt, die von zahlreichen Kolleginnen und Kollegen bereits beschrieben und diskutiert wurde, können wörtliche und inhaltliche Überschneidungen mit angeführten Personen nicht ausgeschlossen werden:

Mag. Heidemarie Peherstorfer

Mag. Martina Kellner

Mag. Klemens Krejci

Mag. Waltraud Jandrasits

Tanja Spitzer, MSc

Birgit Koller, MSc

Karin Geider, MSc

Ariane Cremer, MSc

Béatrice Pierson, Bakk.

Birgit Fuchs, Bakk.

Weiters möchte ich an dieser Stelle anmerken, dass die Begriffe „PensionistInnen“, „ProbandInnen“ und „StudienteilnehmerInnen“ sowohl die weibliche als auch die männliche Form einschließt.

Von weiteren geschlechtsspezifischen Bezeichnungen wird Abstand gehalten.



Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Evelyn Bacher, dass ich die hier vorliegende Masterarbeit eigenständig und ohne Benutzung anderer als angeführter Hilfsmittel verfasst habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche deutlich kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde in gleicher oder ähnlicher Form vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, am 09. Jänner 2014

.....

Unterschrift der Verfasserin

Inhaltsverzeichnis

Bemerkung	II
Eidesstattliche Erklärung	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. DER PROZESS DES ALTERNS	3
2.1. Altersbedingte physiologische Veränderungen	3
2.1.1..... Veränderung der Körperzusammensetzung	4
2.1.2..... Hormonelle Veränderungen	4
2.1.3..... Die Auswirkungen physiologischer Veränderungen auf die Nährstoffversorgung	5
2.1.3.1.... Die Auswirkung der Ernährung auf den Gesundheitszustand.....	6
2.1.3.2.... Der Einfluss von Mikronährstoffen auf DNA-Schäden und Mutationen	7
2.2. Altersbedingte Veränderungen der körperliche Aktivität	8
2.2.1.1.... Osteoporose	9
2.2.1.2.... Sarkopenie	10
2.3. Altersbedingte chromosomale Veränderungen	11
2.3.1..... Die Auswirkungen genomischer Instabilität auf das Krebsrisiko	12
2.4. Altersbedingte kognitive Veränderungen	14
3. NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN	17
3.1. Der Einfluss von DNA-Schäden auf neurodegenerative Erkrankungen	17
3.2. Chromosomale Veränderungen in Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen..	18
3.3. Mild Cognitive Impairment	19
3.4. Morbus Alzheimer	19
3.5. Morbus Parkinson	21
3.6. Prävention mithilfe einer Ernährungsoptimierung	21
3.6.1..... Einfluss von Mikronährstoffen auf neurodegenerative Erkrankungen	22
3.6.2..... Einfluss der Mikrokernfrequenz auf neurodegenerative Erkrankungen	22
3.7. Prävention mithilfe von körperlicher Aktivität	23

3.8. Prävention mithilfe kognitiver Aktivität	24
3.9. Prävention mithilfe eines erhöhten sozialen Kontaktes	25
4. METHODIK.....	26
4.1. Studiendesign	26
4.1.1..... Ein- und Ausschlusskriterien	28
4.1.2..... Trainingsintervention.....	30
4.1.3..... Ernährungsintervention	30
4.1.4..... Gedächtnistrainingsintervention	32
4.1.4.1.... Die Stengel-Methode	33
4.1.4.2.... SimA®-Gedächtnistraining.....	33
4.1.4.3.... SelbA.....	34
4.1.4.4.... Computerunterstütztes Gedächtnistraining.....	34
4.2. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay	35
4.2.1..... Chemikalien	38
4.2.2..... Verwendete Materialien	39
4.2.3..... Technische Geräte.....	39
4.3. Durchführung	40
4.3.1..... Herstellung des Mediums.....	40
4.3.2..... Lymphozytenisolierung	41
4.3.3..... Zellzahl-Bestimmung.....	42
4.3.4..... PHA-Zugabe.....	43
4.3.5..... Cytochalasin B-Zugabe.....	44
4.3.6..... Zentrifugation und Färbung	45
4.3.7..... Auszählen unter dem Mikroskop	47
4.3.7.1.... Vorgegebene Auszählkriterien	47
4.3.7.2.... Vereinbarte Auszählkriterien im Rahmen der Studie.....	49
5. ERGEBNISSE	51
5.1. Daten und Beschriftung	51
5.2. Statistische Auswertung der Daten.....	52
5.3. Aufteilung der ProbandInnen in die Interventionsgruppen	52
5.4. Geschlechterverteilung.....	52
5.5. Altersverteilung	53
5.6. Auswertungsparameter.....	54

5.7. Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T1 auf T4	54
5.7.1..... Einfluss des 12-monatigen Kognitionstrainings auf die Mikrokern-Frequenz	55
5.7.2..... Einfluss des 12-monatigen Kognitionstrainings auf Apoptosen und Nekrosen	58
5.7.3..... Einfluss des 12-monatigen Kognitionstrainings auf Buds und Bridges.....	59
5.8. Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T4 auf T5	60
5.8.1..... Einfluss des Kognitionstrainings auf die Mikrokernfrequenz im Zeitraum T4 bis T5	60
5.8.2..... Einfluss des Kognitionstrainings auf Apoptosen und Nekrosen im Zeitraum T4 bis T5 .	63
5.8.3..... Einfluss des Kognitionstrainings auf Buds und Bridges im Zeitraum T4 bis T5	64
5.9. Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T1 auf T5	64
5.9.1..... Einfluss des 18-monatigen Kognitionstrainings auf die Mikrokern-Frequenz	65
5.9.2..... Einfluss des 18-monatigen Kognitionstrainings auf Apoptosen und Nekrosen	67
5.9.3..... Einfluss des 18-monatigen Kognitionstrainings auf Buds und Bridges.....	68
6. SCHLUSSBETRACHTUNG	70
7. DISKUSSION	72
8. ZUSAMMENFASSUNG.....	76
9. SUMMARY	78
10. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	80
11. INTERNETQUELLEN.....	87
12. CURRICULUM VITAE	88

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht – Studiendesign	26
Abb. 2: PensionistInnen bei der Durchführung von Krafttraining und kognitiven Tests [privat, 2013].....	27
Abb. 3: FortiFit: handelsübliche Verpackung mit Anwendungshinweis [Nutricia, 2013]	31
Abb. 4: Konzept des CBMN-Assays, Beispiel einer Zweikernzelle mit Mikrokern bzw. Brücke [Heddle et al., 2011].....	35
Abb. 5: Die ersten Arbeitsschritte der Lymphozytenisolierung [privat, 2013].....	41
Abb. 6: Auswahl einzelner Arbeitsschritte der Lymphozytenisolierung [privat, 2013]	42
Abb. 7: Countess mit Spitzen, Countess-Slides und Trypanblau [privat, 2013].....	42
Abb. 8: Eisenhalterung mit beliebigem Slide; verwendete Filter; Cytospin; Glashalterung mit beliebigen Slides; verwendete Färbewannen [privat, 2013]	45
Abb. 9: gefärbte Slides, verwendetes Mikroskop, Entellan, beliebiger Slide, Slide-Boxen [privat, 2013]	46
Abb. 10: verwendetes Mikroskop, Einkern-, Zweikern-, Mehrkernzelle, Zweikernzelle mit Mikrokern bzw. Brücke und Mikrokern [Fenech M., 2007]	47
Abb. 11: Unterschied zwischen Apoptose und Nekrose [Fenech M., 2007]	48
Abb. 12: Gruppenaufteilung der ProbandInnenanzahl in %.....	52
Abb. 13: Geschlechterverteilung der teilnehmenden ProbandInnen zu den Zeitpunkten T1, T4 und T5	53
Abb. 14: Altersverteilung der teilnehmenden ProbandInnen zu Beginn der Studie in %	53
Abb. 15: Vergleich der Mikrokernfrequenzen der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T4	55
Abb. 16: Vergleich der Mikrokernfrequenz im Zeitraum T1 bis T4 hinsichtlich der definierten Altersgruppen	57
Abb. 17: Vergleich der Apoptosen- und Nekrosenhäufigkeit in % zwischen den Interventionsgruppen Training und Kognition der Zeitpunkte T1 und T4.....	58

Abb. 18: Vergleich von Buds und Bridges im Zeitraum T1 bis T4 zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe	59
Abb. 19: Vergleich der Mikrokernfrequenz der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T4 und T5	61
Abb. 20: Vergleich der Mikrokernfrequenz im Zeitraum T4 bis T5 hinsichtlich der definierten Altersgruppen	62
Abb. 21: Vergleich der Apoptosen- bzw. Nekrosenhäufigkeit zwischen den Interventionsgruppen Training und Kognition zu den Zeitpunkten T4 und T5	63
Abb. 22: Vergleich der Mikrokernfrequenz der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T5	65
Abb. 23: Vergleich der Mikrokernfrequenz im Zeitraum T1 bis T5 hinsichtlich der definierten Altersgruppen	67
Abb. 24: Vergleich der Apoptosen- bzw. Nekrosenhäufigkeit zwischen den Interventionsgruppen Training und Kognition zu den Zeitpunkten T1 und T5	68
Abb. 25: Vergleich von Buds und Bridges im Zeitraum T1 bis T5 zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe	69
Abb. 26: Überblick über die Entwicklung der Mikrokernfrequenz in der Kontrollgruppe von T1 bis T5	70
Abb. 27: Die Entwicklung Mikrokern-Häufigkeit über den Zeitraum T1 bis T5 bezogen auf die Alterskategorien	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss diverser Mikronährstoffe auf die Genomstabilität [Fenech M., 2010]	14
Tabelle 2: ProbandInnenanzahl (n) zu den jeweiligen Untersuchungszeiträumen ..	29
Tabelle 3: Codierung der Untersuchungsintervalle während der Studiendauer.....	29
Tabelle 4: Auswahl von Inhaltsstoffen des Supplementes FortiFit [Nutricia, 2013] ..	32
Tabelle 5: Verwendete Chemikalien	39
Tabelle 6: Verwendete Materialien	39
Tabelle 7: Zur Umsetzung der Studie verwendete technische Geräte	40
Tabelle 8: Übersicht – Durchführung des CBMN-Assays	40
Tabelle 9: Altersverteilung der ProbandInnen in den jeweiligen Interventionsgruppen	53
Tabelle 10: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T4	55
Tabelle 11: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Alterskategorien der Kontrollgruppe in T1 und T4	57
Tabelle 12: Häufigkeit von Apoptosen und Nekrosen innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T4	58
Tabelle 13: Häufigkeit von Buds und Bridges innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T4	59
Tabelle 14: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Kontrollgruppe in T4 und T5	60
Tabelle 15: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Alterskategorien der Kontrollgruppe in T4 und T5	62
Tabelle 16: Häufigkeit von Apoptosen und Nekrosen innerhalb der Kontrollgruppe in T4 und T5	63
Tabelle 17: Häufigkeit von Buds und Bridges innerhalb der Kontrollgruppe in T4 und T5	64
Tabelle 18: Vergleich von Buds und Bridges im Zeitraum T4 bis T5 zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe	64
Tabelle 19: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T5	65

Tabelle 20: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Alterskategorien der Kontrollgruppe in T1 und T5	66
Tabelle 21: Häufigkeit von Apoptosen und Nekrosen innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T5.....	68
Tabelle 22: Häufigkeit von Buds und Bridges innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T5	69

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACSM	American College of Sport Medicine
BE	Broteinheiten
BNs	Zweikernzellen
BNs + MNi	Zweikernzellen mit Mikrokernen
bzw.	beziehungsweise
CBMN-Assay	Cytokinesis-blocked micronucleus cytome Assay
Cu	Kupfer
DHA	Docosahexaensäure
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dUMP	Desoxyuridinmonophosphat
EPA	Eicosapentaensäure
EU-27	Europäische Union mit 27 Mitgliedsstaaten
FBS	Fetal Bovine Serum Standard Quali
FFQ	Food Frequency Questionnaire
MCI	mild cognitive Impairment
mdNA	mitochondriale DNA
Mn	Mangan
NBUDs	Buds
NPBs	nukleoplasmatische Brücken
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PBS	Phosphate buffered saline
PHA	Phytohaemagglutinin solution
RPMI	Roswell Park Memorial Institute; Zellkulturmedium
rpm	rounds per minute
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WIFO	österreichisches Institut für Wirtschaftsforschung
zB.	zum Beispiel
Zn	Zink

1. Einleitung und Fragestellung

Aufgrund des medizinischen und technischen Fortschrittes, sowie der allgemein verbesserten Lebensbedingungen steigt die Lebenserwartung der Bevölkerung kontinuierlich an [österreichischer Ernährungsbericht, 2012].

Derzeit liegt diese in Österreich bei rund 78 Jahren bei Männern bzw. 83 Jahren bei Frauen [Statistik Austria, 2013]. Im Vergleich zu den vergangenen 50 Jahren bedeutet dies einen Anstieg um mehr als zehn Lebensjahre [österreichischer Ernährungsbericht, 2012], wodurch Österreich laut einer WIFO-Studie im Vergleich der EU-27 auf siebenter Stelle liegt [Caritas, 2013].

Um der alternden Generation aber nicht nur eine gesteigerte Lebenswartung zu ermöglichen, sondern auch eine verbesserte Lebensqualität bieten zu können, ist es unabdingbar, diverse Lebensstil-Faktoren, wie beispielsweise die Ernährungsgewohnheiten und die körperliche Aktivität, zu modifizieren. Eine große Rolle spielt in diesem Zusammenhang auch die Entstehung von DNA-Schäden und Mutationen im Lauf der Lebensjahre, die durch genannte Gewohnheiten beeinflusst werden kann.

Hinsichtlich dieser Gegebenheiten wird in der vorliegenden Arbeit auf diverse altersassoziierte Veränderungen im Körper, mögliche Gründe sowie Folgen von DNA-Schäden bzw. Mutationen und den damit verbundenen kognitiven Veränderungen eingegangen.

Dieser Masterarbeit liegt die Plattform „Active Ageing“ zugrunde, in dessen Rahmen die Auswirkungen einer Trainingsintervention, einer Ernährungsintervention in Form der Verabreichung eines Nahrungsergänzungsmittels, und einer Gedächtnisintervention bei institutionalisierten PensionistInnen durchgeführt wurden. Hauptaugenmerk dieses Forschungsprojektes war es, die Effekte der einzelnen Interventionen zu messen.

Die entsprechenden, dazu notwendigen Parameter wurden sowohl vor, während als auch nach den verschiedenen Interventionen mit Hilfe des CBMN-Assay in peripheren Blutlymphozyten bestimmt. Diese Methode erlaubt

aufgrund der Veränderung der Mikrokernfrequenz, sowie diverser anderer Zellanomalien, innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen Rückschluss auf das Voranschreiten von Chromosomen-Schäden ziehen zu können und somit eine gesundheitsbezogene Aussage über die Wirkung der jeweiligen Interventionsvariante im fortgeschrittenen Alter zu tätigen.

2. Der Prozess des Alterns

Das Phänomen „Altern“ ist nicht nur auf ein einzelnes Gen oder auf das Absinken von Körpersystemen zurückzuführen, sondern handelt es sich hierbei vielmehr um ein äußerst komplexes und multifaktorielles Verfahren, in diesem mehrere Prozesse gleichzeitig interagieren können und somit einen erheblichen Einfluss auf die Körperfunktionen ausüben. Im weiteren Sinn ist „Altern“ das Ergebnis von diversen Umwelteinflüssen wie beispielsweise Schäden aufgrund von Strahlung, chemischen Toxinen, Metallionen, freien Radikalen, Hydrolyse, Glykosylierung sowie die Vernetzung von Disulfid-Bindungen zu betrachten, wobei diese überwiegend diverse Bereiche des Gehirns, das Herz, die Lunge und die Niere beeinflussen und somit die Grundlage für diverse altersassoziierten Erkrankungen sein können [Firląg et al., 2013].

Ein erfolgreiches „Altern“ ist jedoch mit Hilfe eines gesunden Lebensstils hinsichtlich einer angemessenen Kalorienaufnahme, der Zusammensetzung und Qualität der Ernährung, Tabakverzicht, einem aktiven sozialen Leben sowie körperlicher und geistiger Förderung durchaus möglich. Auch das effektive Nutzen technischer Innovationen für soziale Kommunikation, ein aktives Gefühlsleben und die Kontrolle eines „stressigen Lebensstils“ übt einen entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit im zunehmenden Alter aus [Mora F., 2013].

2.1. Altersbedingte physiologische Veränderungen

Im Zuge des Alterungsprozesses erfährt der menschliche Körper eine Vielzahl an physiologischen Veränderungen, wodurch auch die Stoffwechselprozesse und die anatomischen Bedingungen beeinflusst werden. Dies ist in weiterer Folge auch dafür verantwortlich, dass Menschen im Laufe des Lebens zunehmend an Stoffwechselstörungen wie Osteoporose, Atherosklerose, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II erkranken bzw. Symptome von Mangelerscheinungen diverser Mikronährstoffe zeigen [Elmadfa und Leitzmann, 2004]. Infolge dessen ist eine ausreichende Nahrungsaufnahme unumgänglich, um eine Prävention von alterstypischer Fehlernährung, sowie einen

voranschreitenden Genesungsprozess nach einer Erkrankung zu gewährleisten [Elmadfa und Leitzmann, 2004; Biesalski und Grimm, 2007].

2.1.1. *Veränderung der Körperzusammensetzung*

Mit steigendem Lebensalter kommt es schrittweise zu Veränderungen der Körperzusammensetzung, die sich dahingehend entwickelt, dass die fettfreie Körpermasse abnimmt und das Gesamtkörperwasser bis zum 85. Lebensjahr auf etwa 45-50% des Körpergewichtes sinkt [Elmadfa l., 2004]. Darüber hinaus vermindert sich auch die Muskelkraft bis zum 88. Lebensjahr um bis zu mehr als 50% im Vergleich zu einer 23-jährigen Person [Lang et al., 2010]. Diese Veränderungen werden anschließend durch eine Zunahme des Körperfettanteils kompensiert [Elmadfa l., 2004].

Weiters findet eine Umverteilung diverser anderer Körperkompartimente statt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des Nerven- und Muskelgewebes, der Knochenmasse und der aktiven Muskelmasse, was wiederum ein Absinken des Grundumsatzes und somit eine Erhöhung des Körpergewichtes bewirkt [Elmadfa und Leitzmann, 2004; Biesalski und Grimm, 2007].

2.1.2. *Hormonelle Veränderungen*

Hormonelle Veränderungen im Laufe des Alterungsprozesses tragen dazu bei, dass eine erhöhte Aktivität von Sättigungshormonen eintritt und sich dadurch die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme entsprechend verringert. Weiters spielen auch die Abnahme der Magensäureproduktion und eine allgemeine Verringerung der Stoffwechselrate, sowie die degressive Fähigkeit, Glukose zu metabolisieren, eine entscheidende Rolle in der Nährstoffbilanz. Infolge dessen kann es zu unspezifischen Symptomen wie einem schlechtem Allgemeinzustand, Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Antriebslosigkeit kommen. Aber auch Störungen der respiratorischen Funktionen, eine erhöhte Infektanfälligkeit, ein erhöhtes Dekubitusrisiko, neurologische und kognitive Störungen, eine beeinträchtigte Wundheilung, eine verlangsamte

Rekonvaleszenz und ein erhöhtes Komplikations- sowie Mortalitätsrisiko wurden bereits in diesem Zusammenhang beschrieben [Heseker H., 2012].

2.1.3. Die Auswirkungen physiologischer Veränderungen auf die Nährstoffversorgung

Altersbedingte physiologische Veränderungen wie beispielsweise die Verminderung des Energiebedarfs, Kau- und Schluckbeschwerden, aber auch psychische Probleme, geistige Beeinträchtigungen, multiple Medikamenteneinnahme, soziale Probleme und Ernährungsgewohnheiten üben einen wesentlichen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme sowie den Nahrungsbedarf im Alter aus und können somit eine Ursache für einen Gewichtsverlust sein. Auch altersbedingter Geschmacks- und Geruchsverlust, schlechter werdendes Sehvormögen, Zahnverlust, sowie Veränderungen im Gehirn und dem Nervensystem induzieren häufig eine Gewichtsreduktion, da diese die Nahrungsaufnahme kontrollieren [Heseker H., 2012]. Des Weiteren verringert sich die Speichelflussrate, die Mundtrockenheit zur Folge haben kann [Österberg et al., 2002].

Im Wesentlichen gelten auch im fortgeschrittenen Alter die allgemeinen Empfehlungen der DACH-Referenzwerte für eine gesunde und ausgewogene Ernährung, dennoch sollte je nach Fortschritt des Alterungsprozesses Rücksicht auf die körperlichen Veränderungen genommen werden. Obwohl der Energieverbrauch aufgrund der veränderten Körperzusammensetzung und des überwiegend weniger aktiven Lebensstils entsprechend reduziert ist, ändert sich der Bedarf an Nährstoffen nur geringfügig, wodurch eine möglichst hohe Nährstoffdichte essentiell für eine ausreichende Versorgung ist [Elmadfa und Leitzmann, 2004].

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Nahrung hinsichtlich Konsistenz und Geschmack an die speziellen Bedürfnisse wie beispielsweise Kau- und Schluckbeschwerden von SeniorInnen angepasst wird [Biesalski und Grimm, 2007].

Mit einer entsprechenden Ernährungsoptimierung sowie einer dem Alter angepassten körperlichen Aktivität ist es auch im fortgeschrittenen Alter

möglich, eine weitgehende Erhaltung der Mobilität, der Nerven- und Gedächtnisfunktionen sowie des Immunsystems zu gewährleisten [Heseker H., 2012].

2.1.3.1. Die Auswirkung der Ernährung auf den Gesundheitszustand

Die Nährstoffversorgung spielt über viele Jahre hinweg eine entscheidende Rolle hinsichtlich des Gesundheitszustandes des Organismus und veranlasst gegebenenfalls die Entwicklung und Progression von chronischen Erkrankungen wie beispielsweise kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes mellitus Typ II und diverser Karzinome. Auch starkes Übergewicht ist eine ernstzunehmende Stoffwechselstörung, da diese ebenfalls mit einem beschleunigten Alterungsprozess, einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie und Krebs assoziiert ist [Ribarič S., 2012]. Diätetische Einschränkungen können hingegen die Lebensdauer verlängern und die Resistenz des Nervensystems gegenüber altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen erhöhen. Diese Hypothese basiert auf der Schlussfolgerung, dass durch eine Kalorienrestriktion ein Schutzmechanismus gegen die Produktion von oxidativen Radikalen, der Stabilisierung der zellulären Kalzium-Homöostase und der Hemmung der Apoptose, sowie auch die Förderung der Neurogenese und des selbstständigen Reparaturmechanismus dieser, erzielt werden kann. Darüber hinaus ist eine Einschränkung der Kalorienaufnahme mit einem verringerten Blutglukose-Spiegel, erhöhter Insulinsensitivität und der Aufrechterhaltung diverser immunologischer Funktionen verbunden. Aufgrund dessen könnte nicht nur die Lebensdauer verlängert, sondern auch das Auftreten von Krebserkrankungen und diversen altersassoziierten Krankheiten reduziert bzw. verzögert werden [Prolla und Mattson, 2001].

Mehrere epidemiologische Studien bestätigen, dass eine starke Assoziation zwischen Mikronährstoffmangel und der Entwicklung von diversen Krebsarten besteht, da dieser im weiteren Sinne die Aufrechterhaltung der genomischen Integrität beeinflusst und somit das Risiko für degenerative Erkrankungen und Karzinomen im Alter erhöhen kann. Eine Identifizierung von einzelnen Mikronährstoffen gestaltet sich aufgrund der Komplexität der menschlichen

Ernährung äußerst schwierig, da die gleichzeitige Anwesenheit von mehreren Mangelzuständen und der individuellen genetischen Anfälligkeit viele Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen [Lal und Ames, 2011].

Die Messung der Mikrokern-Frequenz mithilfe des sogenannten CBMN-Assay hat sich hinsichtlich dieser Umstände als äußerst günstig erwiesen, da diese Auskunft über Chromosomenbrüche sowie abnormer Chromosomensegregation gibt und somit eine Verbindung zwischen Ernährung und DNA-Schäden hergestellt werden kann, welche in weiterer Folge wiederum zu Krebs und degenerativen Erkrankungen führen können [Lal und Ames, 2011].

2.1.3.2. Der Einfluss von Mikronährstoffen auf DNA-Schäden und Mutationen

Bislang konnte bei mehreren Mikronährstoffen ein Schutzmechanismus hinsichtlich DNA-Schäden identifiziert werden [Thomas et al., 2011; Bonassi et al., 2007]. Diverse experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass vor allem ein starker Mangel an Eisen, Magnesium, Zink, Vitamin B6, Vitamin C, Folsäure und Biotin vermehrt zu DNA-Schäden führt. Andere Studien wiederum berichten über DNA-Schäden bereits bei einem moderaten Mangel von Eisen, Zink, Folat und Vitamin B12, sowie schwerwiegende Mängel an Selen, Kupfer, Kalzium und Niacin. Besonders Folsäure, welche zum B-Vitamin-Komplex zählt und hauptsächlich in Brokkoli, verschiedenen Kohlarten, Früchten, Samen und Nüssen vorkommt, spielt hinsichtlich diverser DNA-Mechanismen eine bedeutende Rolle, da dieses Coenzym essentiell für die de novo-Synthese von Nukleotiden für die DNA-Replikation und für die DNA-Methylierung ist. Ein Folsäuremangel übt daher einen Genom-destabilisierenden Effekt aus. Bereits erste sichtbare Manifestationen eines schweren Defizits haben Auswirkungen auf das hämatopoetische System in Form von Anomalien von Blutzellen im Knochenmark [Lal und Ames, 2011; Dhillon et al., 2011].

Vitamin B12 nimmt im Rahmen der Genexpression und der DNA-Konformation, ebenso wie Folsäure, einen entscheidenden Stellenwert ein [Lal und Ames, 2011]. Dieses Vitamin wird als Cofaktor für die sogenannte Methionin-

Synthetase benötigt, im Zuge dieser Homocystein zu Methionin umgewandelt wird [Dhillon et al., 2011]. Dieser Schritt ist unumgänglich, um eine möglichst niedrige Plasma-Homocystein-Konzentration zu erreichen, da diese im weiteren Sinne als Schutzmechanismus vor kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Genomschäden gilt [Stopper et al., 2008]. Sehr geringe Vitamin-B12-Zufuhr kann Anämien und Schäden des Nervensystems auslösen, wenn der zuvor genannte Prozess nicht ordnungsgemäß erfolgt [Dhillon et al., 2011].

Defizite an Folsäure und Vitamin B12 können sowohl unabhängig als auch abhängig von einander Chromosomenschäden, Mikrokerne und erhöhte Konzentrationen von Homocystein im Blut hervorrufen [Dhillon et al., 2011].

Eine optimale Versorgung mit dem Antioxidans Vitamin C kann zu einer Reduktion von DNA-gebundenen Anionen wie Kupfer und Eisen führen. Somit können Hydroperoxide von hochreaktiven Hydroxylradikalen reduziert werden, da auch diese Doppelstrang-Brüche der DNA und in weiterer Folge wiederum Mutationen verursachen können. Die epidemiologische Evidenz zeigt, dass eine hohe Zufuhr an Vitamin C-reichen Lebensmittel das Risiko bestimmter Krebserkrankungen um bis zu 50% reduzieren kann. Diverse Studien berichten auch über Supplementierungen, die über eine Verringerung der Mikrokern-Frequenz berichten [Thomas et al., 2011]. Darüber hinaus wird auch über eine positive Assoziation zwischen Ascorbinsäure und Demenz berichtet, da durch eine Aufnahme an Vitamin C kognitive Funktionen, aufgrund des Schutzmechanismus der antioxidativen Kapazität des zentralen Nervensystems (ZNS) gegen oxidativen Stress, gefördert und in weiterer Folge präventiv gegen Morbus Alzheimer und andere Formen der Demenz eingesetzt werden kann [Bowman G.L., 2012].

Für definitive Schlussfolgerungen hinsichtlich der Auswirkungen spezifischer Mikronährstoffmängel werden jedoch noch mehrere Humanstudien benötigt [Lal und Ames, 2011].

2.2. Altersbedingte Veränderungen der körperliche Aktivität

Personen über 65 Jahren sind hinsichtlich des Energiebedarfs als heterogene Gruppe zu betrachten, da je nach individuellem Fortschritt des

Alterungsprozesses einerseits die körperliche Aktivität durchaus noch mit der von jüngerer Personen verglichen werden kann, andererseits aber in diesem Alter teilweise deutliche Bewegungseinschränkungen zu beobachten sind [Roberts S.B., 1996].

Diverse Studien berichten ebenso über eine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und dem kognitiven Zustand im Alter [Povova et al., 2012; Sen et al., 2012], da die höhere kardiorespiratorische Fitness mit einem verminderten Verlust von Hirngewebe im Alter positiv korreliert. Begründet werden diese Ergebnisse durch eine bessere Sauerstoffversorgung des Gehirns aufgrund einer höheren maximalen Sauerstoffaufnahme, wodurch eine Schutzbildung gegenüber Läsionen, die wiederum aus einer zerebralen Ischämie resultieren, erzielt werden kann. Es gibt darüber hinaus Annahmen, dass die Schutzwirkung einer kardiorespiratorischen Fitness einen positiven Einfluss auf vaskuläre Risikofaktoren ausübt und regelmäßige körperliche Bewegung auch mit zerebralen Expressionen bezüglich der Entwicklung oder Reparatur von Läsionen in Verbindung steht. Um jedoch genauere Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Fitness und kognitiven Veränderungen tätigen zu können, sind noch weitere Forschungen notwendig [Sen et al., 2012].

2.2.1.1. Osteoporose

Bei Osteoporose handelt es sich um eine Knochenerkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur der Knochen, sowohl kurz- als auch langfristig, einen entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit ausübt, da das Risiko für Knochenbrüchigkeit deutlich erhöht wird [Coli G., 2013].

Insbesondere für Frauen im fortgeschrittenen Alter besteht ein erhöhtes Osteoporoserisiko, da der Knochenabbau mit einem erniedrigten Östrogenspiegel einhergeht. Ein weiterer Faktor ist die verringerte Kalzium-Aufnahme, die häufig unter den empfohlenen 1000 mg pro Tag liegt [Elmadfa und Leitzmann, 2004; Tang et al., 2007].

Um das Frakturrisiko beurteilen zu können, eignet sich die Messung der Knochendichte und das Vorhandensein von anderen Osteoporose-Risikofaktoren [Mitchell und Streeten, 2013].

2.2.1.2. Sarkopenie

Sarkopenie ist eine fortschreitende, geriatrische Krankheit, die mit dem Verlust von Masse, Kraft und Funktion der Skelettmuskulatur definiert wird. Dies basiert unter anderem auf der Proteinsynthese, der Proteolyse, neuromuskulärer Integrität und der Muskel-Fett-Zusammensetzung. Da diese Erkrankung als multifaktoriell zu bezeichnen ist, gestaltet sich die Charakterisierung der PatientenInnen hinsichtlich primärer und sekundärer Konditionen meist sehr schwierig. Beispielsweise sind jedoch Begleiterscheinungen wie Malignität, rheumatische Arthritis, verminderter Körpermasse und erhöhter Fettmasse zu beobachten, wird diese als „sarkopenische Adipositas“ bezeichnet [Cruz-Jentoft et al., 2010], welche in weitere Folge auch das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms erhöht [Narici und Maffull, 2010].

Da es sich bei Sarkopenie hauptsächlich um eine Erkrankung im zunehmenden Alter handelt und durch den Sport- und Ernährungsstatus positiv beeinflusst werden kann, empfiehlt es sich durch eine ausgewogene Ernährung und regelmäßiger sportlicher Betätigung dagegen zu wirken [Narici und Maffull, 2010].

Die genauen Ursachen für eine Erkrankung an Sarkopenie konnten bis dato noch nicht gänzlich geklärt werden, allerdings wird davon ausgegangen, dass das Zusammenspiel zwischen muskulären, neurologischen, immunologischen und endokrinen Faktoren im Alterungsprozess einen entscheidenden Einfluss darstellt. Diese Vorgänge können ebenso durch Nährstoffdefizite und eine gestörte Proteinversorgung negativ beeinflusst werden. Bewegungsmangel sowie ein überwiegend sitzender Lebensstil oder Bettlägerigkeit sind bei einer Sarkopenie-Erkrankung überaus kontraproduktiv und mit einem erhöhten Risiko assoziiert [Narici und Maffull, 2010].

Im Durchschnitt verliert der Mensch im Alter zwischen 20-29, sowie 50-59 Jahren etwa 20% an Muskelmasse und weitere 20% in den Jahren zwischen

60-69 und 80-89 Jahren. An dieser Stelle ist jedoch auch anzumerken, dass bei Frauen aufgrund der häufig geringeren Ausgangs-Muskelmasse im Vergleich zu Männern bereits einige Jahre früher Anzeichen der Sarkopenie auftreten können [Lang et al., 2010].

Derzeit liegt die Prävalenz von Sarkopenie zwischen 5-13% bei den 60-70-jährigen und bis zu 50% bei Personen über dem 80. Lebensjahr. Aufgrund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft wird allerdings davon ausgegangen, dass sich die Anzahl der Sarkopenie-PatientInnen in den nächsten 40 Jahren von derzeit 50 Millionen Betroffenen auf mehr als 200 Millionen erhöhen wird [Cruz-Jentoft et al. 2010].

Die Folgen der Sarkopenie äußern sich durch Bewegungseinschränkung, vermehrtem Auftreten von Erschöpfungszuständen, Gebrechlichkeit und ein erhöhtes Risiko für metabolische Erkrankungen, sowie Stürze und Knochenbrüche. Verschiedenste Studien weisen darauf hin, dass vor allem Krafttraining den altersbedingten Abbau von Muskelmasse und Muskelkraft verhindert und im Zuge dessen eine Verbesserung der Mobilität gewährleistet und somit das Sturzrisiko verringern kann. Darüber hinaus ist es möglich, durch diese Art des Trainings positive Auswirkungen auf Osteoporose, Osteoarthritis, Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus Typ II und Depressionen zu erzielen [Lang et al., 2010]. Im Gegensatz zum Krafttraining haben Ausdauertrainingsvarianten wie beispielsweise Wandern, Rad fahren oder Joggen nur geringe bis vernachlässigbare Effekte auf die Vermehrung von Muskelmasse und -kraft [Taaffe D.R., 2006].

2.3. Altersbedingte chromosomale Veränderungen

Ein weiterer Effekt des Alterungsprozesses ist die Akkumulation von oxidativen Schäden im genetischen Material. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass das Risiko von Melanomen im zunehmenden Alter steigt und auf den Prozess der Ansammlung von diversen oxidativen Schäden in Makromolekülen im Laufe des Alterungsprozesses zurückzuführen ist. Vor allem die Beeinträchtigungen des genetischen Materials können zu einer Veränderung

von protoonkogenen Tumor-Suppressor-Genen führen und somit die Krebsanfälligkeit erhöhen [Abdullah und Orta, 2012].

Eine funktionierende DNA-Replikation und deren Reparatur sind entscheidend für die menschliche Gesundheit. Ist dieses Gleichgewicht gestört, kommt es zu Veränderungen bzw. Beeinträchtigungen der genomischen Stabilität und zu einer Gefährdung der Integrität des Genoms, das wiederum die Grundlage für diverse Krankheiten begünstigt. Diese Veränderungen der DNA können mithilfe von Mikrokernen eruiert werden, da diese Biomarker sowohl in Entwicklungsstörungen als auch bei degenerativen Krankheiten erhöht sind und als Parameter für Krebsrisiko und für Herz-Kreislaufkrankungen herangezogen werden können [Thomas et al., 2011].

2.3.1. Die Auswirkungen genomischer Instabilität auf das Krebsrisiko

Bei einer Krebserkrankung handelt es sich um einen mehrstufigen Prozess, der auf einer Ansammlung mehrerer verschiedener genetischer Veränderungen, wie beispielsweise genomische Instabilität und/oder einer defekten DNA-Reparatur-Kapazität, basiert. Aktuelle Studien zeigen, dass die Aufrechterhaltung der Integrität des Genoms für eine normale Zellfunktion und die Prozess-Störungen in der Zelle, zu dessen Absterben oder einer Krebserkrankung führen können. Jede solche Abweichung bzw. Mutation kann auf eine chromosomale Veränderung zurück geführt werden und besitzt somit das Potential, zytogenetisch nachgewiesen zu werden [El-Zein et al., 2011].

Diverse Mikronährstoffe und ihre Wechselwirkungen mit geerbten oder erworbenen Genomen bestimmen DNA-Schäden und in weiterer Folge die genomische Stabilität. Hinsichtlich einer Prävention dieser besteht jedoch die Herausforderung darin, die Kombination von spezifischen Mikronährstoffen und deren Dosierung im Bezug auf eine Optimierung der Genomstabilität und der DNA-Reparatur zu identifizieren [Fenech M., 2010].

In Folge einer Malnutrition besteht ebenfalls erhebliche Evidenz für die Entstehung eines Karzinoms, da es in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II zu einer chromosomalen Instabilität,

verursacht durch oxidative DNA-Schäden und Telomer-Dysfunktion, kommen kann [Andreassi et al., 2011].

Diverse Studien deuten darauf hin, dass durchaus eine Assoziation zwischen dem Mikronährstoff-Status und einer Krebserkrankung bestehen kann [Lal und Ames, 2011; Bonassi et al., 2007]. Beispielsweise wird über hohe Serumkonzentrationen von Kupfer und Eisen, niedrige Serumkonzentrationen von Zink in Kombination mit hohen Kupferwerten, sowie eine niedrige Serumkonzentration von Magnesium in Zusammenhang mit einer erhöhten Krebssterblichkeit berichtet. Eine niedrige Vitamin B5-Zufuhr korreliert positiv mit einem Risiko für Darmkrebs, wobei dieses nochmals durch Alkoholkonsum erhöht werden kann [Lal und Ames, 2011].

Nährstoff	Rolle in der genomischen Stabilität	Konsequenz eines Mangels
Vitamin C Vitamin E Antioxidantien Polyphenole	Prävention der DNA- und Lipidoxidation	vermehrte DNA-Stangenbrüche, Chromosomenbrüche, oxidative DNA-Schäden und Lipid-peroxidationsaddukte der DNA
Folat Vitamin B2 Vitamin B6 Vitamin B12	Aufrechterhaltung der DNA-Methylierung, Synthese von dTMP, dUMP und effizientes Recycling von Folat	vermehrte Chromosomenbrüche und DNA-Hypomethylierung
Niacin	Substrat für PARP, welche in der Spaltung und Wiedervereinigung von DNA und Telomer-Länge involviert sind	erhöhte Level von nicht-reparierter DNA und Chromosomenbrüchen, Umlagerungen und Sensitivität für Mutagene
Zink	Cofaktor der Cu/Zn-Superoxid-Dismutase, Endonuklease IV, Funktion von p53, Glykosylase und in Zink-Finger-Proteinen wie PARP	erhöhte DNA-Oxidation, DNA-Brüche und Chromosomen-schäden
Eisen	Komponente der Ribonukleotid-Reduktase und mitochondrialen Cytochromen	reduzierte DNA-Reparatur-Kapazität und erhöhte Neigung zu oxidativen Schäden der mDNA
Magnesium	Cofaktor für die DNA-Polymerasen,	verringerte DNA-Replikation und

	Nukleotid-Reparaturen, diversen anderen Reparaturmechanismen, essentiell für mikrotubuläre Polymerisation und Chromosomensegregation	DNA-Reparatur-Kapazität, Fehler in der Chromosomen-segregation
Mangan	Komponente der mitochondrialen Mn-Superoxid-Dismutase	erhöhte Anfälligkeit für Superoxid-Schäden in der mDNA, verringerte Resistenz gegenüber strahlungsinduzierter Schäden der nuklearen DNA
Kalium	Cofaktor in der Regulation mitotischer Prozesse und Chromosomensegregation	Mitotische Dysfunktion und Fehler in der Chromosomen-segregation
Selen	Komponente im Methionin- und Antioxidantien-Metabolismus	erhöhte DNA-Stangenbrüche, DNA-Oxidation und Telomeren-verkürzung

Tabelle 1: Einfluss diverser Mikronährstoffe auf die Genomstabilität [Fenech M., 2010]

2.4. Altersbedingte kognitive Veränderungen

Nicht nur physiologische, sondern auch kognitive Veränderungen finden aufgrund von genetischen und molekularen Prozessen während des Alterungsprozesses statt [Firlag et al., 2013], wobei es zu mehreren molekularen, zellulären, strukturellen und auch funktionellen Veränderungen kommt [Prolla und Mattson, 2001; Mattson et al., 2002]. Postulierte Mechanismen beinhalten die Instabilität von nuklearen und mitochondrialen Genomen, die zu Veränderungen in der Genexpression und der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezien (ROS) führen, die in weiterer Folge neuroendokrine Dysfunktion auslösen können [Prolla und Mattson, 2001].

Speziell das Gehirn verändert sich im späten Erwachsenenalter dahingehend, dass es an Volumen und Gewicht verliert. Besonders die Frontallappen zeigen eine signifikante Atrophie im Alter, wodurch diverse Funktionen wie beispielsweise das Steuern von Gedanken und Verhalten beeinflusst werden. Dadurch können sich die mentalen Aktivitäten und auch soziale Verhaltensweisen verändern [von Hippel W., 2007]. Die Verringerung des

Hippocampus führt zu einer Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens und erhöht somit das Risiko, an Demenz zu erkranken [Erickson et al., 2011].

Die Struktur und Funktion des Gehirns verändern sich auch aufgrund von diversen Interaktionen zwischen dem Organismus und der Umwelt. Diese Veränderungen finden jedoch nur in den neuronal-synaptischmolekularen Substraten in spezifischen Bereichen statt und können durch Abweichungen in der Morphologie von Neuronen, sowie durch eine veränderte Gewebedichte, beobachtet werden [Mora F, 2013]. Aber auch funktionelle Interaktionen zwischen verschiedenen Neurotransmittern zeigen im Laufe des Alterungsprozesses Unterschiede in spezifischen Gehirnregionen. Dabei sind besonders die Bereiche des präfrontalen Cortex und des Hippocampus betroffen, die infolge des Alterns einen Volumenrückgang aufgrund von verringerter synaptischer Dichte verzeichnen [Mora F, 2013].

Neuronale Zellen können auf diese Veränderungen adaptiv reagieren oder neurodegenerativen Kaskaden erliegen, die sich als Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson äußern können. Diese Prozesse finden jedoch lediglich in bestimmten Gehirnregionen wie dem Hippocampus statt, welche hauptsächlich auf Veränderungen von Signal-Mechanismen basieren. Beispiele dafür sind vor allem die Protein-Phosphorylierung, die zelluläre Kalzium-Homöostase, sowie die Gentranskription. Hinsichtlich der Neurotransmitter-Systeme kommt es vor allem bei dopaminergen Signalen zu einer progressiven Abnahme eines Subtypen des D2-Rezeptors. Weiters ist auch bekannt, dass es in der Regulation der Proteinfaltung im Laufe des Alterungsprozesses zu Veränderungen kommt. All diese Prozesse können, neben genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren, für die Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen verantwortlich sein [Mattson et al., 2002].

Neurotransmitter wie Glutamat, Acetylcholine und Dopamin spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Neuronen während der Entwicklung neurodegenerativer Prozesse im Alter. Weitere Einflussfaktoren sind oxidativer Stress und die Anhäufung von oxidativ geschädigten Proteinen, Nukleinsäure und Lipiden, da diese in der Lage sind, die Dysfunktion von verschiedenen metabolischen Signalwegen zu fördern [Mattson et al., 2002].

Das menschliche Gehirn zeigt darüber hinaus im fortgeschrittenen Alter häufig Unterschiede in der zerebralen β -Amyloid-Lagerung, Läsionen wie senile Plaques, Mineralisierungen und neurofibrillären Verwirrungen [Firląg et al., 2013]. All diese Veränderungen gehen einher mit Autonomieverlust, Abhängigkeit von Fremdhilfe und verschlechtertem Ernährungszustand, welche die größten Beeinträchtigungen im Alter darstellen [Ball et al., 2002].

Aufgrund der zuvor bereits erwähnten gesteigerten Lebenserwartung erhöht sich auch die Anzahl an Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Huntington und vaskulärer Demenz [Sheinerman et al., 2012]. Das Gehirn besitzt die Fähigkeit, diese Dysfunktionen und den Neuronenverlust oft über mehrere Jahre hinweg auszugleichen. Folglich kommt es aber zu klinischen Manifestationen und damit verbunden zu Symptomen wie Alzheimer oder anderen Demenzerkrankungen. Im späten Stadium von Neurodegeneration kann es schließlich zu schweren morphologischen Veränderungen im Gehirn und schließlich zu einem massiven Neuronenverlust kommen [Sheinerman et al., 2012].

Aktuell leiden in Österreich mehr als 110.000 Menschen an Demenz und laut Prognose der WHO wird sich die Zahl der Betroffenen innerhalb von 20 Jahren nochmals verdoppeln [Caritas, 2013].

Bislang konnten noch keine geeigneten Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer neurodegenerativen Erkrankung entwickelt werden, doch mehrere Studien berichten darüber, dass mentale Aktivität wie beispielsweise Lesen, soziale und kulturelle Kontakte, Stricken, Gartenarbeit, Tanzen, Tischspiele, bestimmte TV-Sendungen und das Spielen von Musikinstrumenten eine Schutzwirkungen gegen Demenz und Alzheimer ausüben [Povova et al., 2012].

Antioxidantien wie beispielsweise Vitamin E und Vitamin C deuten darauf hin, möglicherweise einen starken Einfluss auf die Erkrankung auszuüben, da diese diverse vaskuläre Faktoren beeinflussen und durch eine ausreichende Versorgung mit Antioxidantien eine positive Wirkung auf die kognitive Leistung erzielt werden kann [Povova et al., 2012; Bowman G.L., 2012; Mora F., 2013].

Darüber hinaus werden auch langkettige Omega-3-Fettsäuren, wobei besonders DHA hervorzuheben ist, mit einer verbesserten kognitiven Leistung und einem geringeren Risiko für die Entstehung von altersbedingter Demenz assoziiert [Nilsson et al., 2012; Mora F., 2013].

3. Neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen umfassen ein breites Spektrum an Pathologien, die durch metabolische Veränderungen in den Gehirnzellen, Verlust von Synapsen und anderen Kompartimenten von Neuronen, ebenso wie Neuronensterben bedingt sind [Sheinerman et al., 2012]. Die Ursachen für eine neurodegenerative Erkrankung können einerseits genetisch bedingt sein, die Mehrheit der Betroffenen zeigt jedoch eine aberrante Proteinfaltung die durch morphologische Merkmale von Proteinablagerung gekennzeichnet ist, wie es beispielsweise bei Alzheimer vorkommt. Diese Prozesse finden hauptsächlich in spezifischen Regionen des zentralen Nervensystems statt und sind bislang noch nicht gänzlich erklärbar. Es konnte noch nicht festgestellt werden, ob ein einzelnes molekulares Element bzw. ein einzelner Stoffwechselweg für den Krankheitsverlauf entscheidend ist – unabhängig ob es sich dabei um eine genetische Modifikation handelt oder ob andere Ursachen wie diverse Umweltfaktoren, an der Erkrankung beteiligt sind. Therapiemöglichkeiten für eine symptomatische Erleichterung konnten bislang nur für Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson entwickelt werden [Cuny G.D., 2012].

3.1. Der Einfluss von DNA-Schäden auf neurodegenerative Erkrankungen

DNA-Schäden an Basis-Sequenzen, sowie auf epigenomischen und chromosomischen Ebenen sind die grundlegende Ursache für das Entstehen von Entwicklungsstörungen und degenerativen Erkrankungen. Basierend auf der Beteiligung mehrerer hundert Gene an der Instandhaltung der Genomintegrität und diversen Polymorphismen, die jedoch zwischen Individuen stark variieren, wird die Aktivität von Enzymen beschrieben. Proteine, die von

diesen Genen codiert werden, sind die für DNA-Replikation, deren Reparatur und die Entgiftung potenzieller Genotoxine verantwortlich und hängen von wesentlichen Cofaktoren, die einer optimalen Nährstoffversorgung zugrunde liegen, ab. Da die individuelle Nahrungszufuhr aufgrund diverser Essgewohnheiten und der Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln, aber auch von der Verfügbarkeit von Mikronährstoffen aus dem Verdauungssystem, sowie dem Transport in die Körperzellen variiert, gestaltet es sich äußerst schwierig, Referenzwerte für eine Prävention von DNA-Schäden festzulegen [Fenech M., 2010].

Gegenwärtige Forschungen beschäftigen sich intensiv mit den zugrundeliegenden Ursachen, da die Inzidenz für neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson weltweit, durch die steigende Lebenserwartung, kontinuierlich zunimmt [Cuny G.D., 2012; Migliore et al., 2011].

3.2. Chromosomale Veränderungen in Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen

Beschädigungen des Genoms gelten bislang als grundlegende Ursache für die Entwicklung von degenerativen Erkrankungen [Fenech M., 2010].

Diese chromosomalen Veränderungen sind unter anderem mit Hilfe von Mikrokernen nachweisbar, da diese das Resultat von Chromosomenbrüchen bzw. Chromosomenmalsegregation sind und somit als Biomarker für die genomische Instabilität herangezogen werden können [Migliore et al., 2011; Bonassi et al., 2007]. Diese sogenannten Zellanomalien sind sensibel genug, um Änderungen innerhalb des Genoms als Ergebnis einer Einwirkung von exogenen oder endogenen Faktoren widerzuspiegeln und infolge dessen kann deren Einfluss auf neurodegenerative Erkrankungen geschlossen werden [Thomas et al., 2011].

3.3. Mild Cognitive Impairment

Bei „mild cognitive Impairment“ (MCI) handelt es sich um die Zwischenstufe von normaler kognitiver Funktion und dem Auftreten einer Demenz, wobei bereits in mindestens einem kognitiven Bereich ein Defizit vorzufinden ist. Im Gegensatz zu Alzheimer beeinflusst das MCI diverse tägliche Funktionen nicht und kann nur im Rahmen eines sogenannten „klinischen Interviews“ festgestellt werden. Die diagnostischen Kriterien beruhen dabei auf Abweichungen von alters- sowie dem Bildungsniveau entsprechenden intellektuellen Fähigkeiten [Palavra et al., 2013].

3.4. Morbus Alzheimer

Morbus Alzheimer betrifft rund 75% der weltweit 35 Millionen Menschen, die an Demenz leiden und ist somit die häufigste Form von neurodegenerativen Erkrankungen, wobei diese überwiegend bei Personen über 65 Jahren diagnostiziert wird. Diverse Studien deuten darauf hin, dass sich diese Anzahl innerhalb von 20 Jahren etwa verdoppeln und somit im Jahr 2050 rund 115 Millionen betreffen wird [Povova et al., 2012; Cuny G.D., 2012]. Diese Prognose basiert hauptsächlich auf der zunehmenden Lebenserwartung der Population, aber auch genetische Faktoren oder Einflüsse auf vaskulärer Ebene, wie Rauchen, Adipositas, exzessiver Alkoholkonsum und ein hoher Cholesterinspiegel in Kombination mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ II und asymptomatischem Hirninfarkt, können für die Krankheitsentstehung verantwortlich sein. Ein Zusammenhang mit Ernährungsgewohnheiten, beruflicher Exposition und Entzündungen ist jedoch noch nicht gänzlich geklärt. Darüber hinaus wird auch über eine Assoziation mit dem Geschlecht berichtet, da das Risiko bei Frauen für die Entwicklung von diversen Arten an Demenz doppelt so hoch bzw. verdreifacht bei Alzheimer ist [Povova et al., 2012].

Alzheimer entsteht durch eine Proteinablagerung, die sowohl extrazellulär durch Amyloid- β -Protein, als auch durch eine intrazelluläre Verwicklung von Neurofibrillen des Tau-Proteins bedingt ist [Cuny G.D., 2012; Hunter et al., 2012]. Bislang basiert die Diagnose von Morbus Alzheimer und anderen

Formen der Demenz auf der Analyse der kognitiven Funktionen der jeweiligen PatientInnen. Die Akkumulation von Amyloid-Plaques zwischen Neuronen, neurofibrilläre Tau-Bündel und eine allgemeine Schrumpfung des Gehirngewebes sind die primären Merkmale von Morbus Alzheimer [Prolla und Mattson, 2001; Sheinerman et al., 2012; Nelson et al., 2012]. Amyloid-Plaques beinhalten unlösliches β -Amyloid-Protein, welches die neuronale Degeneration durch die Induktion von oxidativem Stress und die Störung der Kalzium-Homöostase auf zellulärer Ebene, beeinflusst. Jede beliebige Mutation kann die Produktion dieser Plaques und somit die Anfälligkeit der Neuronen erhöhen [Prolla und Mattson, 2001]. Hinsichtlich der Alzheimer-Erkrankung sind im Gehirn vor allem die Bereiche des Hippocampus und des Kortex betroffen [Prolla und Mattson, 2001; Sheinerman et al., 2012; Nelson et al., 2012]. Zusätzlich wurde auch über Amyloidangiopathie, altersbedingte Hirnatrophie, synaptische Pathologie, granulovakuolare Degeneration, dem Verlust von Nervenzellen und Neuroinflammation im Zusammenhang mit einer Alzheimer-Erkrankung berichtet, da diese auch zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können [Nelson et al., 2012].

Die Betroffenen zeigen unter anderem häufig diastolische Dysfunktionen, verringerte diastolische Werte, geringeren Blutfluss und Strömungsgeschwindigkeit, reduzierte Hirndurchblutung, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und neurovaskuläre Veränderungen. Darüber hinaus stellen auch kardiovaskuläre Erkrankungen, die seit langem mit vaskulären kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung stehen, einen möglichen Faktor für eine Entwicklung von Morbus Alzheimer dar. Weitere Studien deuten zusätzlich darauf hin, dass neben einer genetischen Prädisposition auch Herz-Kreislauf-bezogene Krankheiten wie Hypertonie, Hypotonie, Atherosklerose, koronare Erkrankungen und Diabetes [Hunter et al., 2012], aber auch ein niedriges Bildungsniveau [Qui et al., 2001], traumatische Kopfverletzungen und eine kontinuierlich überhöhte Kalorienaufnahme als Risikofaktoren zu werten sind [Prolla und Mattson, 2001].

3.5. Morbus Parkinson

Parkinson ist eine weitere Form von Demenz und zählt ebenfalls zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Im Vergleich zu Morbus Alzheimer ist vor allem das Mittelhirn vom Neuronenverlust betroffen [Sheinerman et al., 2012]. Die Art der progressiven neurodegenerativen Störung äußert sich in der Regel durch Bradykinesie, Tremor, Rigor und Haltungsinstabilität. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass auch kognitive Beeinträchtigung, Verstopfung, Blasenfunktionsstörungen, Schlafstörungen, Depressionen, Angstzustände und Psychosen einen bedeutenden Einfluss ausüben. Besonders kognitive Störungen werden häufig in Zusammenhang mit Parkinson beobachtet, wobei diese von milden Defiziten bis hin zu schwerer Demenz variieren [Palavra et al., 2013].

3.6. Prävention mithilfe einer Ernährungsoptimierung

Hinsichtlich der Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen können mehrere Mikronährstoffe einen entscheidenden Schutz vor DNA-Schäden bieten, da diese sowohl endogene als auch exogene Faktoren über Cofaktoren bzw. Substrate für Enzyme, die beispielsweise Genotoxine entgiften können oder als Enzyme in der DNA-Reparatur, Methylierung und Synthese beteiligt sind. Es ist anzunehmen, dass ein entsprechender Mikronährstoffmangel bzw. ein Überangebot von Nährstoffen die Stabilität des Genoms modifizieren kann. Auch die Interaktion zwischen Nährstoffen bzw. zwischen Nährstoffen und Genen spielt hierbei eine entscheidende Rolle und kann mithilfe des Genotyps bestimmt werden. Entsprechend dieser Erkenntnisse ist es unumgänglich, die Nährstoffversorgung zu bestimmen, um sowohl die zelluläre Leistung als auch diese des Organismus in den verschiedenen Lebensphasen zu optimieren und somit gegen Genomschäden vorbeugen zu können [Fenech M., 2010].

3.6.1. Einfluss von Mikronährstoffen auf neurodegenerative Erkrankungen

Besonders hervorzuheben sind die Vitamine C und E, da diese den Anstieg des Basis-Levels von DNA-Strang-Brüchen, Chromosomenbrüchen, oxidativen DNA-Läsionen und Lipidperoxidaddukte auf die DNA ermöglichen und somit präventiv gegen das Oxidieren der DNA und Lipidoxidation wirken. Des Weiteren werden auch Folate, Riboflavin, den Vitaminen B6 und B12, Niacin, Zink, Eisen, Magnesium, Mangan, Calcium und Selen eine bedeutende Rolle zugesprochen, da diese DNA-Reparaturmechanismen und Chromosomenschäden beeinflussen können [Fenech M., 2010].

3.6.2. Einfluss der Mikrokernfrequenz auf neurodegenerative Erkrankungen

Ein plausibler Mechanismus hinsichtlich der Mikrokernbildung im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen bezieht sich auf den Folatstoffwechsel. Diverse Studien berichten über eine Assoziation zwischen mangelnder Folat- und Vitamin-B12-Zufuhr, und wiederum Mikrokern-Deformationen und eine veränderte Genexpression hervorrufen kann, da Folsäure essentiell für die DNA-Synthese und somit deren Reparatur ist. Darüber hinaus bedingt ein Folsäuremangel die Akkumulation von Homocystein, wodurch das Risiko an Alzheimer zu erkranken erhöht ist [Migliore et al., 2011].

Die zuvor beschriebenen Anomalien des Zellkernes sind nicht nur sensitiv gegenüber geringen Veränderungen in der Folat-Konzentration, sondern auch von Riboflavin oder Selenomethionin [Fenech M., 2010].

Diverse Studien deuten darauf hin, dass in den peripheren Lymphozyten von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson, eine erhöhte Anzahl an Mikrokernen vorzufinden sind, diese aber bei Alzheimer hauptsächlich durch Chromosomenmalsegregation und bei Parkinson aufgrund von Chromosomenbrüchen entstanden sind. Des Weiteren konnten auch alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen von zellulären Modifikationen, die

in einer reduzierten regenerativen Kapazität resultieren, beobachtet werden [Migliore et al., 2011].

3.7. Prävention mithilfe von körperlicher Aktivität

Neurodegenerative Erkrankungen können nicht nur durch Ernährungsgewohnheiten beeinflusst werden, sondern auch durch körperliche Aktivität, da durch regelmäßige Bewegung eine Aufrechterhaltung der Gesundheit des Gehirns möglich ist. Diverse Studien zeigen, dass durch Bewegung die Fähigkeit, Neurogenese im Hippocampus zu stimulieren, positiv beeinflusst wird und infolge dessen eine Verbesserung des Lernprozesses, Synaptogenese und Angiogenese herbeigeführt werden kann. Dies bestätigen auch mehrere Studien, die ebenfalls über körperliche Bewegung im Zusammenhang mit verbesserten kognitiven Funktionen bzw. über ein verringertes Risiko der Beeinträchtigung dieser Funktionen bei älteren, depressiven oder Alzheimer-ProbandenInnen berichten [Oswald et al., 2006; Brown et al., 2012; Buchman et al., 2012; Mora F., 2013]. Auch die altersbedingte Verringerung der Hippocampusregion kann durch körperliches Training erhöht werden und das Erinnerungsvermögen verbessert sich wieder. Studien berichten in diesem Zusammenhang von einer Volumenzunahme um bis zu zwei Prozent, wodurch ein altersbedingter Verlust von ein bis zwei Jahren kompensiert werden bzw. körperliche Aktivität vor einem Volumenverlust schützen kann [Erickson et al., 2011].

Moderate Bewegung, wie beispielsweise das Wandern oder Rad fahren, kann das Risiko für eine Demenzerkrankung auch reduzieren, da eine Assoziation zwischen körperlicher Aktivität bzw. Belastung und einer Verbesserung von Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen bei älteren Personen mit oder ohne kognitiven Beeinträchtigungen besteht [Suzuki et al., 2012]. Diese Effekte können jedoch maximiert werden, wenn sogenannte Mehrkomponenten-Übungen praktiziert werden, welche Aerobicübungen, Muskelkrafttraining, Gleichgewichts- und Haltungsumschulungen beinhalten, da die Kombination von geistigen und körperlichen Trainingseinheiten einen

besonderen Einfluss auf die synaptische Fähigkeit bzw. das Potential der Neurogenese ausüben [Oswald et al., 2006; Suzuki et al., 2012].

Vor allem untrainierte ProbandInnen zeigten in diesem Zusammenhang eine deutliche Verbesserung von Informationsverarbeitung hinsichtlich des Erinnerungsvermögens. Diese Effekte können sowohl auf die indirekte Wirkung der gesteigerten Muskelkraft, als auch auf die direkte Wirkung einer neuronalen Stimulation im Zuge von kognitiv anspruchsvollen Bewegungen zurückgeführt werden [Forte et al., 2013].

Zusätzlich berichtet die Studie von Suzuki et al. sowohl bei ProbandInnen mit MCI aber auch bei ProbandInnen ohne MCI über eine Verbesserung der Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen infolge von körperlicher Aktivität. Die genauen Mechanismen dazu sind jedoch noch weitgehend unklar. Somit ist ein weiteres Indiz dafür gegeben, dass regelmäßige Mehrkomponenten-Übungen die kognitiven Leistungen älterer Menschen mit MCI positive beeinflussen können. Ebenso über einen Zusammenhang zwischen Aerobic und einem erhöhten Hirnvolumen und funktionellen Verbindungen zwischen diversen Bereichen des Cortexes wird diskutiert [Suzuki et al., 2013]. Unter anderem berichten auch Erickson et al. [2011] über eine Verbesserung nach nur einem Jahr von Aerobic-Übungen.

Ein weiterer positiver Effekt dieser multimodalen Übungen besteht darin, dass die Lebensqualität älterer Personen aufgrund von geringeren Sturzrisiken und verringerter altersbedingter Bewegungseinschränkungen deutlich verbessert wird und somit im weiteren Sinne eine Institutionalisierung bzw. Morbidität und Mortalität hinausgezögert werden kann [Baker et al., 2007].

3.8. *Prävention mithilfe kognitiver Aktivität*

Diverse experimentelle Studien berichten über die möglichen positiven Effekte von kognitivem Training auf diverse kognitive Leistungen und dem mentalen Status bei älteren Menschen, da mithilfe diesem die altersbedingte Verlangsamung der Informationsverarbeitung, welche ein wichtiger Faktor der kognitiven Alterung darstellt, verbessert werden kann. Weiters konnte in diesem Zusammenhang festgestellt werden, dass ein spezialisiertes Training der

kognitiven Geschwindigkeit positive Einflüsse auf Aktivitäten des täglichen Lebens, wie beispielsweise Finanzmanagement oder alltägliche Problemlösungen, gewährleisten kann. Negative Effekte eines beeinträchtigten emotionalen Status hinsichtlich der Selbstständigkeit im Alter können ebenso durch kognitives Training reduziert werden, da auch in diesem Zusammenhang die Fähigkeit zur Problemlösung sowie die Merkfähigkeit hinsichtlich depressiver Symptome und funktioneller Einschränkungen wichtige Mediatoren sind [Ball et al., 2002; Oswald et al., 2006].

Kognitiv stimulierende Aktivitäten im fortschreitenden Alter sind ebenso ausschlaggebend für die Aufrechterhaltung der Gehirnfunktionen wie Ernährungsgewohnheiten und körperliche Fitness. Laut einer Studie von Almeida et al. ist es möglich, mittels Nutzung technischer Geräte wie beispielsweise eines Computers, das Risiko einer Demenzerkrankung um bis zu fünf Jahre zu verzögern, wenn dieser für Alltägliches wie das Bezahlen von Rechnungen, Wareneinkauf oder zum Schreiben von Emails benutzt wird. Diese Annahme basiert auf Untersuchungsergebnisse, in denen das Surfen im Internet jene Bereiche des Gehirns aktiviert, die essentiell für die Entscheidungsfindung und komplexes Denken verantwortlich sind [Almeida et al., 2012].

3.9. Prävention mithilfe eines erhöhten sozialen Kontaktes

Diverse Studien berichten über eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Demenzerkrankungen und verringerter Freizeitaktivität im Alter, sowie einem höheren Bildungsniveau in Zusammenhang mit einer Resistenz gegen die Auswirkung von Demenz aufgrund einer größeren kognitiven Reserve bzw. einer erhöhten Komplexität der neuronalen Synapsen [Verghese et al., 2003]. Ersteres ist laut diversen Studien auf einen möglichen kognitiven Verfall aufgrund eines sozialen Rückzugs zurückzuführen und im Zuge dessen ein inaktiver Lebensstil mit einem höheren Risiko einer Demenzerkrankung in Verbindung steht, wohingegen ein stabiles soziales Netzwerk eine Schutzwirkung hinsichtlich der sozialen Interaktion bzw. der intellektuellen Anregung darstellen könnte [Wang et al., 2002].

4. Methodik

4.1. Studiendesign

Im Zuge der Zusammenarbeit der Fakultät für Ernährungswissenschaften und dem Zentrum für Sportwissenschaften wurde im Jahr 2011 die Forschungsplattform „Active Ageing“ ins Leben gerufen. Im Rahmen dieser 18-monatigen randomisierten und kontrollierten Interventionsstudie wurde sowohl der Einfluss einer Ernährungs- als auch einer Bewegungsintervention auf die Gesundheit und Mobilität älterer Menschen untersucht, um Möglichkeiten zur Verbesserung der Lebensqualität im Alter zu gewährleisten.

In Kooperation mit dem Kuratorium der Wiener Pensionistenwohnhäuser war es möglich, insgesamt 97 ProbandInnen aus fünf dieser Einrichtungen (Atzgersdorf, Hohe Warte, Leopoldau, Mühlengrund und Trazerberg) im Alter zwischen 65 und 98 Jahren für die Studie zu begeistern und folglich zu rekrutieren.

Unter Beobachtung von Experten aus den Bereichen der Ernährungswissenschaft, Pharmakognosie und Sportwissenschaft konnten sowohl diverse ernährungsphysiologische als auch sportmedizinische Untersuchungen durchgeführt und mit Hilfe von physiologischen und biochemischen Parametern durch molekular- und zellbiologische Methoden die Auswirkungen der jeweiligen Bereiche analysiert und somit auf etwaige Veränderungen auf die Lebensqualität der PensionistInnen geschlossen werden. Hauptaugenmerk wurde dabei auf die zielgruppenorientierte Anpassung des Bewegungs- und Ernährungsprogrammes genommen.

Um den Einfluss verschiedener Faktoren konkret beurteilen zu können, wurden die rekrutierten ProbandInnen der ausgewählten Pensionistenheime in drei verschiedene Gruppen eingeteilt:

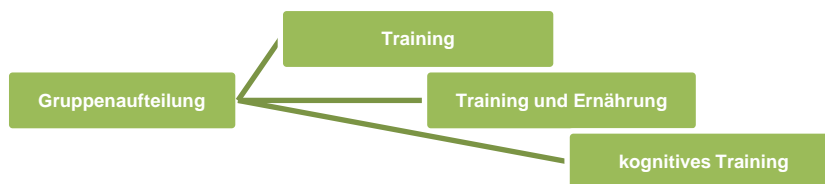


Abb. 1: Übersicht – Studiendesign

Weiters wurde die gesamte Studienlaufzeit in drei 6-monatige Teile gegliedert, wobei die ProbandInnen im ersten Teil die vorgegebenen Übungen in Zusammenarbeit mit den jeweiligen SpezialistInnen zweimal wöchentlich bewältigten. Im zweiten Halbjahr wurden die ProbandInnen lediglich einmal wöchentlich unterstützt und im dritten und letzten Teil der Studie waren die StudienteilnehmerInnen dazu angehalten, die vorbereiteten Übungen selbstständig durchzuführen.

Das Trainingsprogramm war ein Krafttraining, das individuell an die Fitness und Gesundheit der ProbandInnen angepasst wurde. Die durchgeführten Übungen umfassten unter anderem die Bereiche Balancetraining, Entspannungsübungen und Muskeltraining, welche zweimal wöchentlich für jeweils 50 Minuten trainiert wurden.

Um eine zielgruppenorientierte Ernährungsoptimierung zu ermöglichen, wurde den ProbandInnen der Gruppe „Training und Ernährung“ zusätzlich zu denselben Übungen der Trainingsgruppe ein Supplement verabreicht, das unter anderem essentielle Aminosäuren, Vitamin B12, Folsäure und Vitamin C enthielt, da eine Ernährungsumstellung im zunehmenden Alter häufig Schwierigkeiten bereitet.

Als Kontrollgruppe wurde eine kognitive Gruppe gewählt, die anstelle der Trainingsintervalle ein individualisiertes Gedächtnistraining absolvierte. Mithilfe dieser Teilgruppe war es möglich, eventuell positive Einflüsse auf die Gesundheit und körperliche Verfassung der ProbandInnen auf den Sozialisierungseffekt zurückzuführen.



Abb. 2: PensionistInnen bei der Durchführung von Krafttraining und kognitiven Tests [privat, 2013]

4.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine aussagekräftige Studie durchführen zu können, wurden die TeilnehmerInnen nach folgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien randomisiert.

Einschlusskriterien:

- Mindestalter von 65 Jahren
- guter körperlicher und geistiger Zustand entsprechend des Alters
- Mini-mental State-Test mit >23 Punkten
- die Fähigkeit, eine Strecke von 10m ohne Hilfsmittel zu bewältigen
- Short Physical Performance Battery (SPPB) mit >4 Punkten
 - Dieser Kurztest ermöglicht eine individuelle Messung von Balance, Ausdauer und Kraft

Ausschlusskriterien:

- chronische Erkrankungen, die eine medizinische Trainingstherapie kontraindizieren
 - zB.: unbehandelte Hypertonie, etc.
- schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen
 - zB.: instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, etc.
- diabetische Retinopathie
- regelmäßiges Krafttraining mindestens einmal pro Woche in den letzten sechs Monaten vor Einschluss in die Studie
- manifeste Osteoporose
- Antikoagulantia
- regelmäßige Einnahme von cortisonhaltigen Medikamenten
- fehlende schriftliche Einverständnis zur Testung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die erwähnten Untersuchungen zur Teilnahme an der Studie wurden von einem Ärzteteam durchgeführt, bewertet und deren Teilnahme an der Studie folglich auch genehmigt.

Im Zuge dessen konnten folgende Teilnehmerzahlen der jeweiligen Pensionistenwohnhäuser rekrutiert werden:

Wohnheim	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 2: ProbandInnenanzahl (n) zu den jeweiligen Untersuchungszeiträumen

Vor Beginn der Studie unterzeichneten alle TeilnehmerInnen eine Einwilligungserklärung, in dieser auch detaillierte Informationen über den Ablauf der Studie enthalten waren.

An dieser Stelle ist weiters anzumerken, dass zu Beginn der Interventionsstudie das Durchschnittsalter der ProbandInnen bei 83 Jahren lag.

Um eine entsprechende Analyse der Parameter zu gewährleisten, wurde den ProbandInnen während der gesamten Studienlaufzeit in fünf regelmäßigen Abständen jeweils ca. 120 ml Blut abgenommen.

Codierung	Untersuchungsintervall
T1	Ausgangswerte
T2	Werte nach 3 Monaten Studiendauer
T3	Werte nach 6 Monaten Studiendauer
T4	Werte nach 12 Monaten Studiendauer
T5	Werte nach 18 Monaten Studiendauer

Tabelle 3: Codierung der Untersuchungsintervalle während der Studiendauer

Die Kontrollgruppe beantwortete zu diesen Zeitpunkten diverse Fragebögen:

- 24 Stunden-Ernährungsprotokoll, FFQ
- Mini Nutritional Assessment: Ernährungsstatus
- Geriatric Depression Scale
- SF 36: gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Barthel-Index: Alltagsaktivitäten

Darüber hinaus wurden zu diesen Terminen auch anthropometrische Parameter und Laborparameter untersucht, sowie funktionelle Tests der körperlichen Fähigkeit, Krafttests, Ultraschalluntersuchungen, eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie und Muskelbiopsien durchgeführt, welche in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

4.1.2. *Trainingsintervention*

Die Trainingseinheiten von jeweils 50 Minuten wurden zweimal wöchentlich in Kleingruppen mit maximal 15 Personen abgehalten, wobei das Krafttraining auf den Richtlinien des American College of Sport Medicine (ACSM) und der österreichischen sportwissenschaftlichen Gesellschaft basierte.

Jede Trainingseinheit gliederte sich in eine zehnminütige Aufwärmphase zu Beginn, die durch sensomotorische Übungen wie Gleichgewichts- und Balancetraining gekennzeichnet war, gefolgt von einem 30-minütigem Hauptteil, in diesem zwischen sechs und acht Kräftigungsübungen mit dem Einsatz des eigenen Körpergewichtes oder unter Verwendung von Therabändern bzw. Stühlen durchgeführt wurde. Während dieser Übungen wurde darauf geachtet, sechs unterschiedliche Muskelgruppen zu trainieren, wobei wiederum Hauptaugenmerk auf Beine, Rücken, Brust, Schultern, Arme und Bauch gelegt wurde. Abschließend wurden für zehn Minuten Entspannungsübungen praktiziert.

4.1.3. *Ernährungsintervention*

Wie bereits erwähnt, wurde in dieser Gruppe zusätzlich zum Training darauf geachtet, dass eine Ernährungsoptimierung erfolgte. Da jedoch bereits wissenschaftlich belegt ist, dass eine Ernährungsumstellung im fortgeschrittenen Alter häufig zu Schwierigkeiten führt, hatte sich das Expertenteam an dieser Stelle für ein zielgruppenspezifisches Supplement namens „FortiFit“ entschieden.

Die ProbandInnen wurden dazu angehalten, das Supplement täglich jeweils zum Frühstück und an Trainingstagen auch direkt nach dem Training

einzunehmen. Dies beschränkte sich jedoch lediglich auf das erste Halbjahr der Studie.

Das Produkt „FortiFit“ wurde von der Firma Nutricia entwickelt und ist in diversen Geschmacksrichtungen in Pulverform erhältlich. Die von Nutricia empfohlene Zubereitung erfolgt pro Portion (40g, entspricht sechs Messlöffel) mit 125 ml Wasser. Anschließend wird kräftig geschüttelt, bis sich das Pulver gänzlich aufgelöst hat. Das Supplement sollte direkt nach der Zubereitung verzehrt werden.



Abb. 3: FortiFit: handelsübliche Verpackung mit Anwendungshinweis [Nutricia, 2013]

Nutricia FortiFit ist ein diätetisches Lebensmittel, das zur Behandlung von Sarkopenie entwickelt wurde und essentielle Aminosäuren enthält. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das hoch konzentrierte Leucin, da dies, wie alle essentielle Aminosäuren, nicht vom Körper selbst produziert werden kann und somit mit der Nahrung aufgenommen werden muss.

Essentielle Aminosäuren spielen unter anderem eine entscheidende Rolle, um die Bildung von Muskeln anzuregen und somit beispielsweise den altersbezogenen Muskelschwund vorzubeugen. Darüber hinaus enthält FortiFit auch Vitamin D, welches ebenso entscheidend für die Verbesserung von Muskelstärke und Muskelfunktion ist [Nutricia, 2013].

Inhaltsstoff	100g	40g
Brennwert	100 kcal	40 kcal
Broteinheiten (BE)	0,5 BE	0,2 BE
Eiweiß	13,8 g	5,5 g
Kohlenhydrate	6,3 g	2,5 g
davon Zucker	2,8 g	1,1 g

Fett	2 g	0,8 g
davon gesättigte Fettsäuren	0,5 g	0,2 g
Ballaststoffe	0,8 g	0,3 g
Calcium	333 mg	133,2 mg
Magnesium	25 mg	10 mg
Eisen	1,6 mg	0,6 mg
Zink	1,5 mg	0,6 mg
Kupfer	180 µg	72 µg
Selen	10 µg	4 µg
Vitamin D3	13 µg	5,2 µg
Vitamin E (alpha-TE)	5 mg	2 mg
Vitamin K	7,5 µg	3 µg
Vitamin B6	0,5 mg	0,2 mg
Folsäure	133 µg	53,2 µg
Vitamin B12	2 µg	0,8 µg
L-Leucin	1.866 mg	0,7 mg

Tabelle 4: Auswahl von Inhaltsstoffen des Supplementes FortiFit [Nutricia, 2013]

4.1.4. Gedächtnistrainingsintervention

Wie bereits erwähnt, wurde in der Kontrollgruppe eine Gedächtnistrainingsintervention durchgeführt, deren ProbandInnen anstelle der Trainingsintervalle individualisiertes Gedächtnistraining absolvierten.

Schwerpunkte waren themenbezogene Übungen wie Wahrnehmung, En- und Dekodierung, Bewegungsübungen und Spiele, sowie Entspannungsübungen.

Diverse Gedächtnistrainingsprogramme, welche angewandt wurden, waren:

- Stengel-Methode
 - ganzheitliches Gedächtnistraining
- SimA®-Gedächtnistraining
- SelbA
 - selbstständig im Alter
- computergestütztes Gedächtnistraining

4.1.4.1. Die Stengel-Methode

Das Gedächtnistraining nach Dr. med. Franziska Stengel umfasst ein ganzheitliches gesundheitsorientiertes und sozial-kommunikatives Training diverser kognitiver Funktionen, in dem alle Sinne involviert sind und das episodische Gedächtnis gefördert wird [Memo-Verlag und Akademie für kognitives Training, 2013].

Unter einem ganzheitlichen Training werden sowohl Ressourcen, die soziale Kompetenz als auch die aktuellen Bedürfnisse und Arbeitskontext der ProbandInnen berücksichtigt. Hauptaugenmerk wird vor allem auf den Prozess des Lösens von Problemen gelegt; das Ergebnis ist hingegen nur zweitrangig. Der Experte fördert im Zuge des Trainings selbstständiges Denken und die Kreativität der Teilnehmer, ohne dabei jeglichen Zeit- und Leistungsdruck auszuüben und ermöglicht somit Erfolgserlebnisse, welche wiederum Interesse und Motivation wecken und erhalten [Schloffer et al., 2010].

Ziel der Stengel-Methode ist das Training verschiedener Hirnfunktionen sowie Vermittlung und Training von Lern- und Merkstrategien, die Verbesserung von koordinativen Fähigkeiten wie Reaktion, Orientierung und Gleichgewicht, und darüber hinaus Motivation, Spass und Erfolgserlebnisse zu erlangen und den Teamgeist zu fördern [Memo-Verlag und Akademie für kognitives Training, 2013].

Durch regelmäßiges Training ist es somit möglich, eine gesteigerte Aufmerksamkeit sowie auch Wahrnehmung der Sinne zu erreichen, die Konzentration und dadurch die Informationsverarbeitung und Merkfähigkeit zu verbessern und eine Erhöhung der Sprachkompetenz, Fantasie, Kreativität und des Gemütszustandes herbeizuführen [Schloffer et al., 2010].

4.1.4.2. SimA®-Gedächtnistraining

Die Übungen des SimA®-Gedächtnistrainings sind an alltägliche Gedächtnisprobleme gerichtet. Aufgrund dessen werden Grundfunktionen wie Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Konzentration und Wahrnehmung

gezielt trainiert und darüber hinaus versucht, den ProbandInnen Kenntnisse über die Funktion des Gedächtnisses näher zu bringen [Oswald W.D., 1998]. Die Trainingseinheiten setzten sich aus einer fünf- bis zehnminütigen mündlichen Aufwärmübung, Kurzreferaten mit anschließender Diskussion und praktischen Übungen zum referierten Thema zusammen [Oswald W.D., 1998].

4.1.4.3. SelbA

SelbA ist die Kurzform für „selbständig im Alter“ und wurde auf Basis des SimA®-Trainingsprogrammes des katholischen Bildungswerkes Oberösterreich entwickelt. Diese Form des Gedächtnistrainings umfasst einen ganzheitlichen Ansatz für mehr Lebensqualität im Alter, sowie Gedächtnis-, Kompetenz- und psychomotorische Trainingseinheiten [Diözese Linz, 2013].

Durch das SelbA-Training sollte der Erhalt der Selbstständigkeit gewährleistet, eine Verzögerung der demenziellen Veränderungen und positive Auswirkungen auf den gesamten Gesundheitsstatus gewährleistet werden [Diözese Linz, 2013].

4.1.4.4. Computerunterstütztes Gedächtnistraining

Unter computerunterstütztem Gedächtnistraining werden Übungsprogramme wie Memofit®, Cogpack®, CogniFit® und NeuroNation verstanden, die ein individuell abgestimmtes Gedächtnistraining anbieten, um die jeweiligen Schwächen bzw. Stärken gezielt trainieren zu können. Mit zahlreichen verschiedenen Übungsmodulen wird abwechslungsreich dem mentalen Alterungsprozess entgegengesteuert.

4.2. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay

Das „Cytokinesis-block micronucleus cytome assay“ ist eine Methode, dessen Prinzip auf der Messung von DNA-Schäden, Zytostase und Zytotoxizität in peripheren Blut-Lymphozyten beruht [Fenech M., 2007].

Seinen Ursprung hatte das CBMN-Assay zu Beginn der 1980er Jahre und basierte auf der erstmaligen Beschreibung eines Mikrokern-Assay in kultivierten Lymphozyten von Countryman und Heddle. Im Zuge dessen wurde erstmals erkannt, dass der größte Anteil von Lymphozyten altersbedingte mitogene Abweichungen zeigen. Nach zahlreichen Modifikationen anfänglicher Schwierigkeiten bezüglich der Polymerisation der verwendeten Zellen konnte schlussendlich das heute bekannte CBMN-Assay publiziert werden [Heddle et al., 2011].

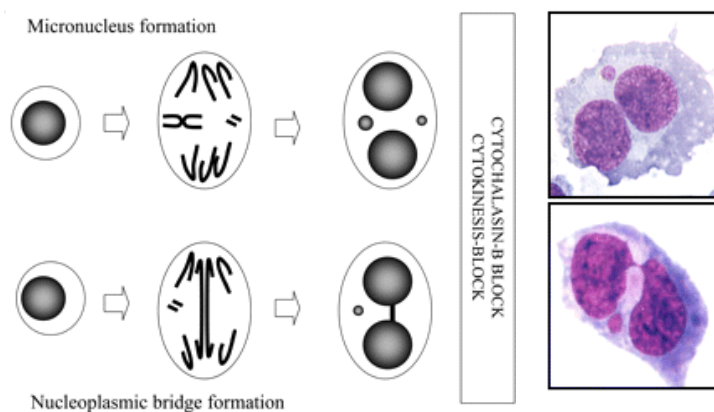


Abb. 4: Konzept des CBMN-Assays, Beispiel einer Zweikernzelle mit Mikrokern bzw. Brücke [Heddle et al., 2011]

Ein weiterer Meilenstein dieser Methode konnte im Jahr 1997 gesetzt werden, als im Rahmen des „HUMN projects“ erstmals über die Assoziation zwischen der Mikrokernfrequenz in Lymphozyten und einem prognostizierten Krebsrisiko berichtet werden konnte. Einige Jahre später wurden zusätzlich den Mikrokernen noch nukleoplasmatische Brücken; nukleare Knospen, Nekrosen und Apoptose als Variablen in die Untersuchungsmethode aufgenommen und im Zuge dessen als Biomarker für genomische Instabilität und als neuer Ansatz für die Untersuchung des Einflusses der Ernährung und anderen Umweltfaktoren definiert werden [Heddle et al., 2011].

DNA-Schäden umfassen falsche oder unvollständige Reparaturen eines DNA-Stranges, wodurch Chromosomen beeinträchtigt werden und in weiterer Folge genomischen Veränderungen hervorrufen können. Diese Schäden werden mit Hilfe von Zweikernzellen, sogenannte binukleäre Zellen, und der Häufigkeit von Mikrokernen in diesen Zellen eruiert, wobei Mikrokern als Biomarker von Chromosomenbrüchen bzw. Chromosomenverlust zu definieren sind [Fench M., 2007].

Bei dieser Anomalie des Zellkerns werden im Rahmen der Mitose zusätzlich zum Zellkern ein Kern bzw. mehrere Kerne gebildet, wobei diese ebenso aus einem kompletten Chromosom oder einem azentrischem Chromosom bestehen können, nicht aber mit dem Hauptkern in Verbindung stehen. Sie verfügen über eine ähnliche Form, Struktur und Farbgebung wie der Nukleus, die Größe beträgt jedoch nur einen Bruchteil dessen. Im Rahmen des CBMN-Assays ist es mithilfe dieser Mikrokern möglich, das Ausmaß von zytogenetischen Störungen zu messen, da deren Frequenz in peripheren Blutlymphozyten mit einem Anstieg von Chromosomenschäden und im Zuge dessen auch positiv mit einem erhöhten Krebsrisiko korreliert [Abdullah und Orta, 2012].

Nukleoplasmatische Brücken werden ebenfalls zur Bestimmung von DNA-Schäden herangezogen, da diese Auskunft über unvollständige DNA-Reparatur bzw. Telomer-Endfusionen geben. Weiters werden mit Hilfe dieses Prinzips sogenannte Buds, nukleare Knospen, erhoben, da diese Biomarker der Eliminierung von amplifizierter DNA bzw. von DNA-Reparaturkomplexen sind [Fenech M., 2007].

Diese Anomalien des Zellkerns werden üblicherweise bei Krebs und Genomschäden beobachtet, welche wiederum das Risiko für Entwicklungsstörungen und degenerative Erkrankungen erhöhen [Fenech et al., 2011; Dhillon et al., 2011].

Mikrokern können während der Anaphase aus rückständigen azentrischen Chromosomen oder Chromatidfragmenten aufgrund von nicht reparierbaren oder falsch reparierten DNA-Brüchen entstehen. Diese Anomalien sind aber nicht nur mit Tumorzellen assoziiert, sondern werden auch mit Defiziten an

Vitaminen wie Folsäure und Vitamin B12 in Verbindung gebracht [Fenech et al., 2011; Dhillon et al., 2011].

Zudem steigt die Anzahl an Mikrokernen in Lymphozyten mit dem Alter an, wobei diese bei Frauen höher ist als bei Männern, da die geschlechtsspezifischen Chromosomen vermehrt von Chromosomenschäden betroffen sind [Fenech et al., 2011].

Im Gegensatz zu den Mikrokernen bilden sich nukleoplasmatische Brücken während der Anaphase in dizentrischen Chromosomen, die auftreten, wenn eine Fehlreparatur von DNA-Brüchen, Telomer-Endfusionen oder eine fehlerhafte Trennung der Schwesternchromatide stattfinden [Fenech M., 2007].

Buds hingegen repräsentieren den Prozess der Elimination von amplifizierter DNA [Fenech M., 2007; Fenech et al., 2011; El-Zein et al., 2011].

Zytostatische Effekte werden über den Anteil an Einkern-, Zweikern- und Mehrkernzellen ermittelt. Das Vorkommen von Apoptosen und Nekrosen gibt hingegen Auskunft über die Zytotoxizität [Fenech et al., 2011].

Das „Cytokinesis-block micronucleus cytochrome assay“-Prinzip ermöglicht eine genaue Messung dieser Ereignisse in Lymphozyten und gewährleistet somit einen tiefen Einblick in die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen hinsichtlich der Gegebenheiten bei Genomschäden, die nach aktuellem wissenschaftlichen Stand, die Gefahr für das Vorkommen von Entwicklungsstörungen und degenerativen Erkrankungen erhöhen. Die Anfälligkeit der Zellen eines Individuums, chromosomale Mutationen zu akkumulieren kann ergänzend zur CBMN-Assay mithilfe des genotoxischen Stresses durch die Identifizierung des Phänotyps ermittelt werden [Bonassi et al., 2011].

Bislang wurde die Methode erfolgreich für Untersuchungen und Beobachtungen am Menschen hinsichtlich genotoxischen Wirkungen in vivo, genotoxische Untersuchungen in vitro und diversen Bereichen der Nutrigenomik und Pharmakogenomik, sowie als ein Prädiktor von normalem Gewebe, Strahlenempfindlichkeit und Krebsrisiko herangezogen [Fench M., 2007].

Hinsichtlich der Auswertung von Mikrokernen gilt der CBMN-Assay als die am besten validierte und somit am häufigsten verwendete Methode, für die Untersuchung von genetisch toxikologischen Studien in Humanzellen, sowie dem Erforschen der Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Umwelteinflüssen gegenüber Genotoxinen, unausgewogener Ernährung und Lifestyle-Faktoren [Thomas et al., 2003; Fenech et al., 2011; Speit et al., 2011; Dhillon et al., 2011; Bull et al., 2011; Milošević-Djordjević et al., 2010].

Der Erfolg dieser Methode beruht auf der Anwendung einer umfangreichen Anzahl von genotoxischen und chemischen Substanzen, um in vitro entsprechende Analysen durchzuführen. Im Vergleich zu anderen zytogenetischen Verfahren bestehen die größten Vorteile primär hinsichtlich der Quantifizierung von Mikrokernen, der Schnelligkeit und Leichtigkeit der Analyse, fehlender notwendiger Voraussetzungen für Metaphase-Zellen und der zuverlässigen Identifikation von Zellen, die nur einen Zellkern ausbilden [El-Zein et al., 2011]. Weitere positive Merkmale sind die Möglichkeit einer Automatisierung, die hohe Zuverlässigkeit, sowie die geringen Kosten dieser Untersuchungsmethode [El-Zein et al., 2011; Bonassi et al., 2007].

In den darauffolgenden Kapiteln wird eine detaillierte Auskunft über die Durchführung des Prinzips gegeben, sowie auf benötigte Chemikalien, Materialien und Geräte eingegangen.

4.2.1. Chemikalien

Chemikalien	Hersteller	Produktnummer
Cytocalasin B	Sigma-Aldrich	C6762-5MG
Diff Quick Fix	Medion Diagnostics	130833
Diff Quick I	Medion Diagnostics	130834
Diff Quick II	Medion Diagnostics	130835
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Sigma-Aldrich	D2650
Phosphate buffered saline (PBS)	Sigma-Aldrich	D8537
Entellan	Merck	UN1866

Fetal Bovine Serum Standard Quali (FBS)	Sigma-Aldrich	A15-101
Immersionsöl	Sigma-Aldrich	I-0890
L-Glutamin steril	Sigma-Aldrich	M11-004
Phytohaemagglutinin solution	PAA	J01-006
RPMI1640 (without L-Glutamine) steril	PAA	E15-039
Sodium-L-Pyruvat steril	Sigma-Aldrich	S11-003
Trypanblau 0,4%	Sigma-Aldrich	T10282

Tabelle 5: Verwendete Chemikalien

4.2.2. Verwendete Materialien

Material	Hersteller	Produktnummer
Countess cell counting chamber slides	Invitrogen	C10227
Deckgläser 24 x 15mm	VWR	ECN 631-1574
Falconröhrchen (5ml)	BD	352054
Filter		
Heparinröhrchen (9ml)	Greiner Bio-one GmbH	
Leucosept-Röhrchen (12ml)	Greiner Bio-one GmbH	163288
Microscope slides	VWR	ECN 631-1551
Shandon Filter Cards	Thermo Electron corporation	5991022
sterile Spritzenvorsatzfilter	VWR	7936938
Sterile Spritze (10ml)	BD	309110
Zentrifugenröhrchen (50ml)	VWR	
Zentrifugenröhrchen (15ml)	VWR	525-0309

Tabelle 6: Verwendete Materialien

4.2.3. Technische Geräte

technisches Gerät	Hersteller	Produktnummer
Cytospin 4	Thermo Scientific	CY5302 0806
Countess automates cell counter	Invitrogen	C10283
Mikroskop	Olympus	5J03086

Megafuge 40	Thermo Scientific	41091835
Zentrifuge		
Wasserbad	GFL	354900

Tabelle 7: Zur Umsetzung der Studie verwendete technische Geräte

4.3. Durchführung

Die Durchführung erfolgt genau nach dem Protokoll von Michael Fenech.



Tabelle 8: Übersicht – Durchführung des CBMN-Assays

4.3.1. Herstellung des Mediums

Bevor mit den einzelnen Schritten der Probenaufarbeitung begonnen wird, empfiehlt es sich, das Medium herzustellen.

Dazu werden 30 ml RPMI in ein 50 ml-Zentrifugenröhrchen gegeben, mit 3,3 ml FBS, 330 µl Natriumpyruvat und 330 µl L-Glutamin vermischt.

Da das Medium allerdings erst zu einem späteren Zeitpunkt benötigt wird, empfiehlt es sich die Lösung bei etwa 6°C kühl zu stellen.

4.3.2. Lymphozytenisolierung

Aus den bereitgestellten Heparin-Röhrchen mit Vollblut werden pro ProbandIn jeweils im Doppelansatz 6-8 ml Vollblut mit Hilfe von Einweg-Pipetten in Leucosept-Röhrchen überführt und diese in der Zentrifuge bei 2400 rpm, 16°C, ohne brake für 15 Minuten zentrifugiert.

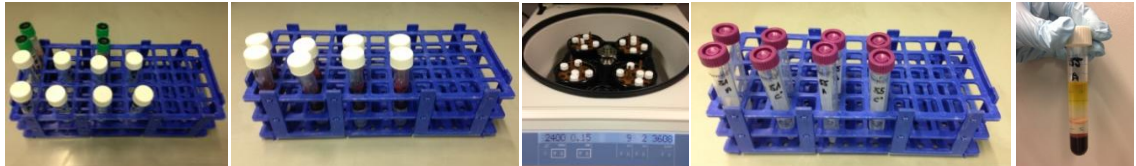


Abb. 5: Die ersten Arbeitsschritte der Lymphozytenisolierung [privat, 2013]

Kurz vor Ende der Zentrifugation wird in einer Plastikwanne mit Eis für jedes Leucosept-Röhrchen ein 15ml-Zentrifugenröhrchen bereitgestellt, da die folgenden Arbeitsschritte bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden müssen, um ein längeres Überleben der Zellen gewährleisten zu können.

Anschließend werden abermals mit Hilfe von Einweg-Pipetten die Lymphozyten, die als „weißes Wölkchen“ sichtbar sind, abgesaugt und in das jeweilige Zentrifugen-Röhrchen pipettiert. Das Absaugen erfolgt kreisförmig entlang der Röhrchen-Wand, da die Lymphozyten häufig am Rand fest kleben. Während dieses Vorganges ist besonders darauf zu achten, dass keine Erythrozyten und kein Plasma mit abgesaugt werden, da dies später das Ergebnis der Zell-Zahl verfälschen würde.

Im nächsten Arbeitsschritt werden die Zentrifugen-Röhrchen, die bereits die Lymphozyten enthalten, bis zur 15ml-Marke mit PBS aufgefüllt, welches als Puffer dient. Die Röhrchen werden gut verschlossen, fünfmal über Kopf geschwenkt und bei 1300 rpm, 4°C, mit brake für 15 Minuten zentrifugiert.

Nach Beendigung der Zentrifugation sollte in jedem Zentrifugen-Röhrchen ein Pellet enthalten sein. Anschließend werden die Proben wieder auf Eis gestellt, das zuvor zupipettierte PBS bis zur 0,5ml-Grenze des Zentrifugen-Röhrchens abgesaugt, mit 1ml PBS resuspendiert und bis zur 10ml-Marke des Zentrifugen-Röhrchens erneut mit PBS aufgefüllt. Die Zentrifugen-Röhrchen werden

abermals fünfmal über-Kopf geschwenkt, um ein Ablagern der Lymphozyten am Boden der Röhrchen zu verhindern.



Abb. 6: Auswahl einzelner Arbeitsschritte der Lymphozytenisolierung [privat, 2013]

Darauf erfolgt eine erneute Zentrifugation bei 1300 rpm, 4°C, mit brake für zehn Minuten. Abermals werden die Proben, die nun ein deutlich sichtbares Pellet beinhalten, auf Eis gestellt und unter dem Abzug das vorhin zugeführte PBS wieder bis zur 0,5ml-Marke des Zentrifugen-Röhrchens abgesaugt. Anschließend werden die Doppelansätze jeder Probe zu einem Ansatz vereinigt und die Zellzahl kann bestimmt werden.

4.3.3. Zellzahl-Bestimmung

Pro Zentrifugen-Röhrchen wird ein Cup für die Zellzahl-Bestimmung bereitgestellt, mit der entsprechenden Beschriftung versehen und in jedem Einzelnen 40 μ l PBS vorgelegt. Anschließend werden 20 μ l Probe aus den zusammengefügten Ansätzen zupipettiert, wobei die Flüssigkeit am Ende des Pipettiervorganges gut, mit Hilfe der Spitze, vermischt werden sollte, damit sich die Probe im PBS homogenisiert. In ein neues Cup werde nun 10 μ l Probengemisch und 10 μ l Trypanblau vereint, in die Tasche eines Countess-Slides pipettiert und mittels der Countess die Zellzahl bestimmt.

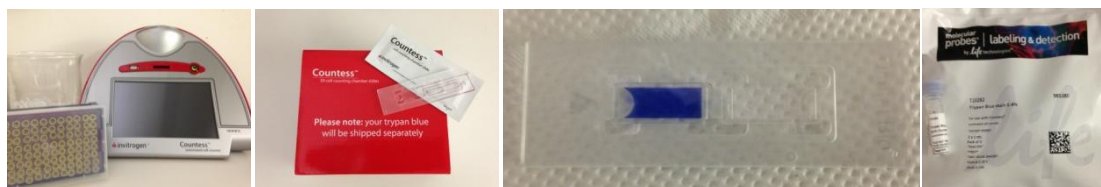


Abb. 7: Countess mit Spitzen, Countess-Slides und Trypanblau [privat, 2013]

Dieser Vorgang wird für jede einzelne Probe wiederholt, wobei die jeweiligen Zellzahlen, sowie die Vitalität in einer vorgegebenen Excel-Tabelle notiert werden, um später eine entsprechende Menge an Probe (100 µl bzw. 150 µl) an das Comet-Team weiterreichen zu können.

Wurde die zuvor berechnete Menge der jeweiligen Probenlösungen an das Comet-Team weitergegeben, werden die Proben ein letztes Mal bei 1300 rpm, 22°C, mit brake für 10 Minuten zentrifugiert.

Ab diesem Zeitpunkt wird nicht mehr auf Eis gearbeitet, da im Zuge der Zellzahlbestimmung bereits der Anteil an lebenden bzw. toten Zellen eruiert werden konnte und darüber hinaus im nächsten Arbeitsschritt die Zellen mit Nährmedium versetzt werden.

4.3.4. PHA-Zugabe

Das zu Beginn vorgefertigte Medium wird nun zusammen mit dem tiefgekühlten PHA im Wasserbad auf 37°C erwärmt.

In der Zwischenzeit werden die Falcon-Röhrchen für die nächsten Arbeitsschritte vorbereitet, wobei darauf zu achten ist, dass diese wieder im Doppelansatz benötigt werden.

Ist die Zentrifugation beendet, wird ein letztes Mal unter dem Abzug der PBS-Anteil erneut bis zur 0,5ml-Marke der Zentrifugen-Röhrchen mittels geeigneten Glaspipetten abgesaugt und das vorhandene Pellet mit 1 ml PBS resuspendiert. Anschließend wird nun laut Berechnung der Excel-Tabelle das entsprechende Volumen an Medium in die Falcon-Röhrchen pipettiert.

Zur Probe kommt nun, abhängig von der an das Comet-Team weitergegebenen Probenmenge, 880 µl bzw. 830 µl des Mediums.

Gemäß der Excel-Tabelle werden nun die Volumina der Proben in die Falcon-Röhrchen überführt und mit dem bereits darin enthaltenen Medium vermischt.

Aufgrund der Größe der anschließend verwendeten technischen Geräte ist hierbei darauf zu achten, dass maximal sechs Falcon-Röhrchen auf einem geeigneten Röhrchen-Halten platziert werden und nur in einem Abstand von mindestens 20 Minuten bearbeitet werden können. Aufgrund dieser längeren Wartezeit ist es notwendig, die nicht benötigten Proben während dessen mit

Alufolie abzudecken, um sie vor direktem Lichteinfluss zu schützen und somit ein beschleunigtes Verdauen des Nährmediums zu verhindern.

Auf eine beliebige Minute genau wird nun bei den ersten sechs Röhrchen jeweils 15 µl PHA auf die Oberfläche der Proben pipettiert, diese wieder mit ihrem Deckel verschlossen und für genau 44 Stunden bei 37°C inkubiert.

PHA wurde gewählt, weil es in der Lage ist, die Zellteilung anzuregen. Deshalb muss auch die vorhin gewählte Minute exakt notiert werden, da ab diesem Zeitpunkt ein strenges Zeitprotokoll einzuhalten ist, damit am Ende der Probenaufarbeitung die erlangten Ergebnisse mit anderen Literaturwerten vergleichbar sind. Dieser Vorgang wiederholt sich nun für alle Proben.

4.3.5. Cytochalasin B-Zugabe

Exakt 44 Stunden nach der PHA-Zugabe erfolgt das Stoppen der Zellteilung mittels Cytochalasin B, da sich zu diesem Zeitpunkt die Zellen im Stadium der Zweikernzelle befinden.

Zeitgerecht werden im Abzug die bereits auf 37°C erwärmten Reagenzien, RPMI und Cytochalasin B, bereitgestellt. In ein Zentrifugen-Röhrchen (15 ml) werden 1350 µl RPMI und 150 µl Cytochalasin B pipettiert und vermischt.

Etwa zehn Minuten vor Ablauf der 44 Stunden werden die ersten sechs Falcon-Röhrchen, deren Inhalt nun leicht gelblich gefärbt ist, aus dem Inkubator genommen. Die gelbliche Färbung der Proben deutet darauf hin, dass genügend lebende Zellen in der Probe enthalten sind, die in der Lage waren, das Medium zu verdauen.

Unter dem Abzug werden jeweils 56,2 µl Probengemisch mittels Pipette von der Oberfläche abgesaugt und entsorgt. Nach exakt 44 Stunden der PHA-Zugabe werden nun 56,2 µl RPMI-Cytochalasin B-Gemisch auf die Oberfläche der Proben pipettiert. Durch diesen Vorgang wird die Zellteilung, die zuvor durch PHA angeregt wurde, wieder gestoppt.

Ist der Arbeitsschritt beendet, werden die Proben zurück in den Inkubator gestellt und weitere 28 Stunden bei 37°C inkubiert.

Dieser Vorgang wiederholt sich ebenfalls für alle weiteren Proben.

4.3.6. Zentrifugation und Färbung

Je ProbandIn werden vier Mikroskop-Slides vorbereitet und entsprechend beschriftet, wobei zwingend darauf geachtet werden muss, dass nur die für die Beschriftung vorgesehene Fläche berührt werden darf, da es andernfalls zu verfälschten Ergebnissen kommen kann.

Anschließend werden die ersten 12 Slides in die für die Zentrifuge benötigten Eisenhalterungen gegeben, mit einem entsprechenden Filter bedeckt und darauf der dazugehörige Plastikfilter befestigt. Nach genauer Reihenfolge werden die Slides nun in die Zentrifuge gegeben.



Abb. 8: Eisenhalterung mit beliebigem Slide; verwendete Filter; Cytospin; Glashalterung mit beliebigen Slides; verwendete Färbewannen [privat, 2013]

Etwa zehn Minuten vor Ende der 72 Stunden nach der PHA-Zugabe werden die ersten Falcon-Röhrchen, die nun leicht rosa gefärbt sind, aus dem Inkubator genommen und für die weiteren Arbeitsschritte vorbereitet. Die Rosafärbung deutet darauf hin, dass die Zellteilung erfolgreich gestoppt werden konnte und die Zellen somit die Fähigkeit, das Medium zu verdauen, verloren haben.

Mithilfe einer Pipette werden 200 μ l der Proben abgesaugt, wobei darauf zu achten ist, dass nur Flüssigkeit von der Oberfläche abpipettiert wird, da sich die Zellen am Boden befinden, und diese andernfalls mit abgesaugt werden würden.

Exakt 72 Stunden nach der PHA-Zugabe werden je Falcon-Röhrchen 46 μ l DMSO mit der Probe vermischt. Von diesem Gemisch werden nahezu zeitgleich 120 μ l in die Plastiktrichter, die sich bereits in der Cytospin-Zentrifuge befinden, pipettiert. Ist dieser Vorgang mit den restlichen Proben beendet, werden diese bei 600 rpm für fünf Minuten zentrifugiert. Nach genau 20 Minuten wiederholt sich dieser Vorgang für die nächsten sechs Falcon-Röhrchen.

Ist die Zentrifugation beendet, wird beim Entnehmen der ersten Slide-Apparatur eine Stoppuhr auf zehn Minuten eingestellt, da nur nach genauem Zeitprotokoll ein späterer Vergleich der Ergebnisse möglich ist. Würden die Objektträger länger getrocknet werden, würde sich die Morphologie der Zellen verändern und darüber hinaus auch das anschließende Auszählen der Slides unter dem Mikroskop erschweren.

In der Zwischenzeit werden die benötigten Materialien für den Färbeprozess bereitgestellt. Während dieser Arbeitsschritte ist zu beachten, dass die Wanne mit dem Alkohol stets mit einem Deckel versehen ist, um ein Verdunsten dessen zu verhindern. In zwei Färbewannen wird jeweils einmal Diff Quick I und Diff Quick II gefüllt.

Sind die zehn Minuten des Trockenvorganges verstrichen, werden die Objektträger für weitere exakt zehn Minuten mit Hilfe einer Färbehalterung in Alkohol getaucht, damit sich die Zellen am Slide fixieren. Anschließend werden die Slides zehnmal langsam in den roten Farbstoff, Diff-Quick I, und folglich achtmal in den blauen Farbstoff, Diff-Quick II, getaucht. Unter einem leichten Wasserstrahl wird die überschüssige Farbe am Rand der Objektträger entfernt und die Slides können nun vollständig getrocknet werden. Diese Vorgänge wiederholen sich daraufhin erneut für alle Proben.

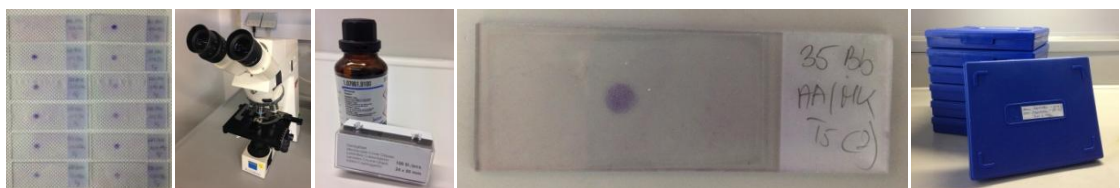


Abb. 9: gefärbte Slides, verwendetes Mikroskop, Entallan, beliebiger Slide, Slide-Boxen [privat, 2013]

Unter dem Mikroskop werden die fertig gefärbten Slides nochmals auf das Vorhandensein von überwiegend Zweikernzellen kontrolliert und schlussendlich mit Hilfe von Entallan und einem Deckglas ein gedeckelt.

Ist die Zellfärbung nicht zufriedenstellend, muss die Probe erneut auf einen Slide aufgebracht werden und der gesamte Vorgang wiederholt sich. Bei einer zweiten Wiederholung werden anstelle der 120µl nun 200µl in den jeweiligen Plastiktrichter pipettiert, ansonsten sind die Arbeitsschritte ident.

4.3.7. Auszählen unter dem Mikroskop

Beim Auszählen der Mikroskop-Slides wird jeweils bis 500 Zweikernzellen gezählt, wobei bis zu exakt 250 Zweikernzellen sowohl Einkernzellen (Monozyten) und Mehrkernzellen, als auch Zweikernzellen mit Mikrokernen (MNi), Brücken (NPBS) und Buds (NBUDs), sowie Apoptosen und Nekrosen gezählt werden. Ab der 251. Zweikernzelle werden lediglich noch Zweikernzellen mit Mikrokernen, Brücken und Buds berücksichtigt.

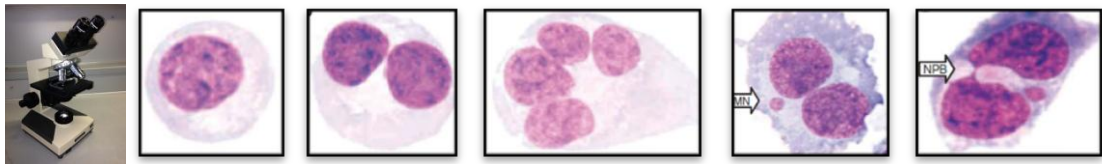


Abb. 10: verwendetes Mikroskop, Einkern-, Zweikern-, Mehrkernzelle, Zweikernzelle mit Mikrokern bzw. Brücke und Mikrokern [Fenech M., 2007]

4.3.7.1. Vorgegebene Auszählkriterien

Während des Auszählvorgangs ist es unumgänglich darauf zu achten, dass nur Zellen gezählt werden, die über ein intaktes Zytoplasma mit normaler Morphologie der jeweiligen Zellkerne verfügen. Jene, die nicht überwiegend der Norm entsprechen, dürfen nicht in das Auszählverfahren mit eingeschlossen werden, da ansonsten die späteren Ergebnisse nicht mehr mit der Literatur vergleichbar sind.

Weiters ist darauf zu achten, dass die Nuklei in etwa die gleiche Größe, Färbung und Farbintensität aufweisen. Die Zellkerne einer Zwei- oder Mehrkernzelle können sich zwar berühren, sollten sich aber nicht überlappen oder ineinander überfließen. Eine Überlappung darf nur gezählt werden, wenn die Zellkerne dennoch eindeutig sichtbar sind und als einzelne Kerne identifiziert werden können. Auch das Zytoplasma der Zelle muss intakt sein und sich eindeutig von benachbarten Zellen abschließen.

Enthält eine Zweikernzelle einen oder mehrere Mikrokerne, dürfen diese nur als solche gezählt werden, wenn deren Durchmesser zwischen $1/16$ und $1/3$ des mittleren Durchmessers der Hauptkerne liegt, sie über eine runde bis leicht

ovale Form verfügen, klar von den Hauptkernen abgetrennt sind und auch deren Färbung entsprechen.

Als Brücken werden kontinuierliche Verbindungen zwischen den Kernen einer Zweikernzelle bezeichnet. Sie müssen, wie auch andere Anomalien des Zellkernes, denselben Farbcharakter als die Hauptkerne aufweisen. Die Breite der Brücken kann allerdings sehr unterschiedlich sein, und ist nicht genau definiert. Mehrere Brücken innerhalb einer Zelle, kommen nur sehr selten vor, werden aber dennoch nur als eine Brücke gezählt.

Nukleare Knospen, sogenannte Buds, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie über eine sehr dünne Brücke mit dem Hauptkern in Verbindung stehen und gegebenenfalls in einer Vakuole eingebettet sind. Auch Buds werden wiederum nur gezählt, wenn sie dieselbe Farbintensität wie die Hauptkerne aufweisen.

Kann ein Bud nicht eindeutig bestimmt werden, wird im Zweifelsfall ein Mikrokern gezählt.

Zur Bestimmung der Form des Zelltods werden Apoptosen und Nekrosen herangezogen.



Abb. 11: Unterschied zwischen Apoptose und Nekrose [Fenech M., 2007]

Die frühe Phase der Apoptose zeichnet sich durch eine Chromatin-Kondensation innerhalb des Kerns aus, in dieser der Kern und die Cytoplasma-Membran noch intakt sind. Später kommt es zu einer sogenannten Kern-Fragmentierung – einer Bildung von Kernkörperchen. Weiters ist eine beginnende Auflösung der Zelle zu beobachten.

Im Gegensatz zur Apoptose kommt es bei einer Nekrose in der frühen Phase zu einer Veränderung des Cytoplasmas. Es ist hell und mit zahlreichen

Vakuolen versehen, wobei einige davon auch im Zellkern vorkommen können. Die Cytoplasma-Membran ist beschädigt und der Zellkern beinahe intakt. Anschließend kommt es zum teilweisen oder kompletten Verlust des Cytoplasmas und einer unregelmäßig beschädigten Kernmembran. Die Kernstruktur ist nur teilweise intakt und dessen Membran kann mit kleinen Löchern gekennzeichnet sein. Nekrosen zeigen eine hellblaue bis rosa Färbung des Cytoplasmas. Die Farbintensität einer Nekrose ist zudem geringer als in lebenden Zellen [Fenech M., 2007].

Im Idealfall verfügt man am Ende des Auszählvorganges über mindestens 2000 Zweikernzellen, die sich aus den vier zuvor vorbereiteten Objektträgern je Proband addieren. Mit Hilfe der Anzahl an Ein-, Zwei- und Mehrkernzellen, sowie der Häufigkeit des Auftretens von Apoptose und Nekrose kann anschließend eine Aussage über DNA-Schäden und die Formen des Zelltods getroffen werden [Fenech M., 2007].

4.3.7.2. Vereinbarte Auszählkriterien im Rahmen der Studie

Zu Beginn des Auszählvorgangs wird bei jedem Slide der mittlere Durchmesser der Zweikernzellen ermittelt. Anhand dessen wird entschieden, welche Zellen gezählt und welche ausgeschlossen werden, da sich häufig innerhalb einer Probe eine hohe Anzahl unterschiedlich großer Zellen befinden.

Monozyten müssen annähernd mit der Größe der Zweikernzellen übereinstimmen und Mehrkernzellen sollten entsprechend größer sein.

Bei Mikrokernen gilt für die Größenbestimmung jedoch der mittlere Durchmesser der Zellkerne der jeweiligen Zweikernzelle, in dieser sich die Anomalie befindet. Mikrokernen werden nicht gezählt, wenn sie nicht rundlich sind, eine Punktierung aufweisen oder nicht der Farbgebung der Hauptkerne entsprechen.

Weiters ist auch genau auf die Färbung von Apoptosen zu achten, da zu hell gefärbte, aber auch im Verhältnis zum Durchmesser von Zweikernzellen zu kleine Apoptosen aus dem Zählvorgang ausgeschlossen werden.

Ebenso ist auch bei Nekrosen Vorsicht geboten, da eine Nekrose, bei dieser nur noch das Zellkernmaterial zu erkennen ist, nicht gezählt wird.

Ist eine eindeutige Zuordnung zu Apoptose oder Nekrose nicht möglich, wird im Zweifelsfall die Zelle als Nekrose gezählt.

5. Ergebnisse

Die statistische Analyse der ermittelten Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 20.0 durchgeführt, wobei zunächst Ausreißer identifiziert und anschließend verworfen wurden. Da die Daten im ersten Schritt der Auswertung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet und im Zuge dessen Ergebnisse mit statistischer Signifikanz ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) eruiert wurden, konnte eine Normalverteilung ausgeschlossen werden. Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests konnte schlussendlich die Auswertung der nicht parametrischen Tests für verbundene Stichproben durchgeführt werden.

Die deskriptive Analyse der Daten beinhaltet die Mittelwerte der Parameter Alter und Geschlecht, sowie die unterschiedlichen Anomalien der Zellen und mithilfe von Grafiken im Excel veranschaulicht.

Im Zuge der folgenden Auswertung der Ergebnisse sowie der Interpretation und Diskussion dieser, wird die Ernährungsgruppe nicht berücksichtigt, da die Supplementierung nach sechs Monaten beendet wurde.

Weiters werden im Zuge der Ergebnisse nur die Zeitpunkte T1, T4 und T5 beschrieben und folglich diskutiert, da die Auswertung der Zeitpunkte T2 und T3 bereits von diversen KollegInnen verfasst wurde.

Eine detaillierte Auslegung und Erörterung der Interventionsgruppe „Training“ zu T1, T4 und T5 erfolgt durch meine Kollegin Birgit Fuchs, Bakk.

An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, dass PensionistInnen, die zu weniger als 70% an den Trainingseinheiten teilnahmen, aus der Studie ausgeschlossen wurden.

5.1. Daten und Beschriftung

Um die Beschriftung der nachstehenden Grafiken möglichst einfach zu halten, wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Die Interventionsgruppe „Krafttraining“ wurde mit dem Kürzel „Training“, die Gruppe „Ernährungsintervention“ mit „Ernährung“ und die kognitive Gruppe bzw. die Kontrollgruppe mit „Kontrolle“ versehen.

Die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte werden durch die bereits im Vorfeld im Kapitel „Studiendesign“ erwähnten Codes T1, T4 und T5 angegeben.

5.2. Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung und die anschließende Beurteilung umfasst die Untersuchungsintervalle T4 und T5. Bis zu diesen Zeitpunkten verringerte sich jedoch im Vergleich zum Untersuchungsbeginn die TeilnehmerInnenanzahl um etwa die Hälfte, da die Probanden aufgrund von Krankheit, Tod oder fehlender Motivation nicht mehr an der Studie teilnahmen.

Nachstehende Grafiken geben Einblick hinsichtlich der ProbandInnenaufteilung, sowie der Geschlechter- und Altersverteilung zu Beginn der Studie.

5.3. Aufteilung der ProbandInnen in die Interventionsgruppen

Zu Beginn dieser Studie wurden die rekrutierten ProbandInnen durch Randomisierung in die unterschiedlichen Interventionsgruppen aufgeteilt.

Mithilfe des folgenden Kreisdiagrammes wird die prozentuelle ProbandInneneinteilung nochmals veranschaulicht.

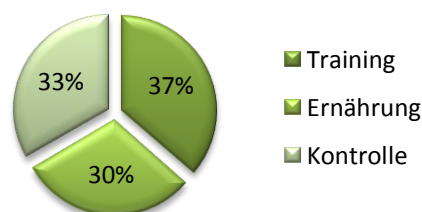


Abb. 12: Gruppenaufteilung der ProbandInnenanzahl in %

5.4. Geschlechterverteilung

Um in allen Interventionsgruppen möglichst geschlechtsunspezifische Ergebnisse erlangen zu können, wurde im Rahmen der Randomisierung

zusätzlich darauf geachtet, dass der Anteil an männlichen Probanden bestmöglich ausgeglichen war.

Aufgrund wissenschaftlicher Analysen ist bekannt, dass Frauen eine höhere Lebenserwartung als Männer haben. Dies spiegelt sich auch in der Geschlechterhäufigkeit der vorliegenden Studie wieder und zeichnet sich dadurch den sehr geringen Prozentsatz an männlichen Probanden, sowohl zu Beginn, als auch zu den Untersuchungszeitpunkten T4 und T5 aus.

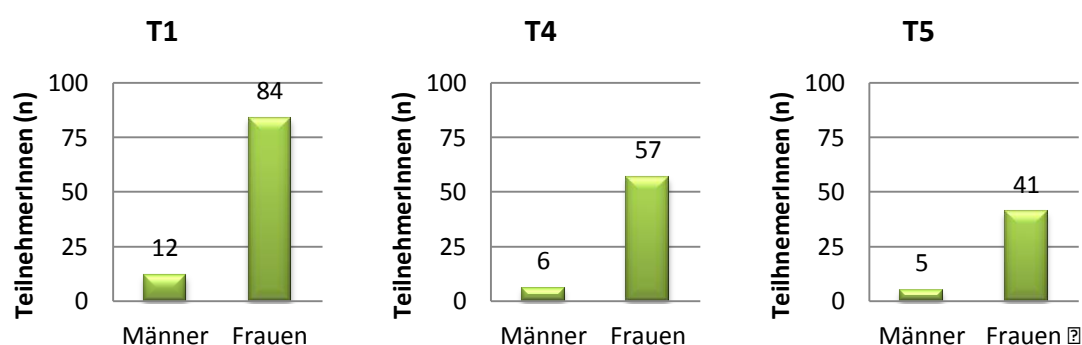


Abb. 13: Geschlechterverteilung der teilnehmenden ProbandInnen zu den Zeitpunkten T1, T4 und T5

5.5. Altersverteilung

Eine weitere Aufteilung erfolgte hinsichtlich des Alters der Teilnehmer in die Kategorien „65-74“, „75-84“ und „>85“ Jahren. Dies sollte im Rahmen der Beurteilung und Diskussion den Vorteil bieten, dass genaueren Aussagen über den Verlauf von Mikrokernfrequenzen und Apoptosen- bzw. Nekrosenhäufigkeit während des Alterungsprozesses genauer eingegangen werden kann.

Folgende Grafik bzw. Tabelle zeigt die Altersverteilung zu Beginn der Studie, sowie die Altersverteilung in den jeweiligen Interventionsgruppen.



Abb. 14: Altersverteilung der teilnehmenden ProbandInnen zu Beginn der Studie in %

Tabelle 9: Altersverteilung der ProbandInnen in den jeweiligen Interventionsgruppen

Das Kreisdiagramm der Altersaufteilung zeigt, dass vor allem die Gruppe der 65-74-Jährigen nur einem sehr geringen Prozentsatz entspricht. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in dieser Lebensphase meist noch der Partner am Leben ist, oder altersbedingte Gebrechen noch nicht im einem Ausmaß vorangeschritten sind, die ein selbstständiges Leben nicht mehr ermöglichen.

Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass vor allem über 85-Jährige den Hauptanteil der kognitiven Gruppe bzw. Kontrollgruppe und der Ernährungsinterventionsgruppe bestimmen. Im Vergleich dazu sind es in der Trainingsgruppe die 75-84-Jährigen.

5.6. Auswertungsparameter

Im Rahmen dieser Masterarbeit wird hinsichtlich der Ergebnisse das Hauptaugenmerk auf die Mikrokernfrequenz zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gelegt, da diese geeignete Parameter für die Entwicklung diverser altersbedingter Krankheiten sind. Des Weiteren werden diverse andere Anomalien der Zelle zwar erwähnt, jedoch aber nicht im Detail besprochen.

Da diese Arbeit auf das Thema „neurodegenerative Erkrankungen“ fokussiert ist, wird in den nachstehenden Kapiteln hauptsächlich auf die kognitive Gruppe bzw. Kontrollgruppe eingegangen und deren Ergebnisse mit der „Trainingsinterventionsgruppe“ verglichen.

5.7. Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T1 auf T4

Die Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T1 bis T4 umfasst einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten.

Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels erwähnt wurde, reduzierte sich die TeilnehmerInnenanzahl aufgrund von Krankheit, Tod oder fehlender Motivation von anfänglich 99 auf lediglich 65 ProbandInnen.

5.7.1. Einfluss des 12-monatigen Kognitionstrainings auf die Mikrokern-Frequenz

Folgende Grafiken zeigen, dass sich sowohl der Parameter „BNs + MNi“ als auch der Parameter „MNi gesamt“ im Laufe der Studie innerhalb der jeweiligen Gruppen veränderte.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
BNs + MNi zu T1	32	21,53	9,17
MNi gesamt zu T1	32	25,52	11,07
BNs + MNi zu T4	22	23,49	7,75
MNi gesamt zu T4	22	27,27	9,13

Tabelle 10: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T4

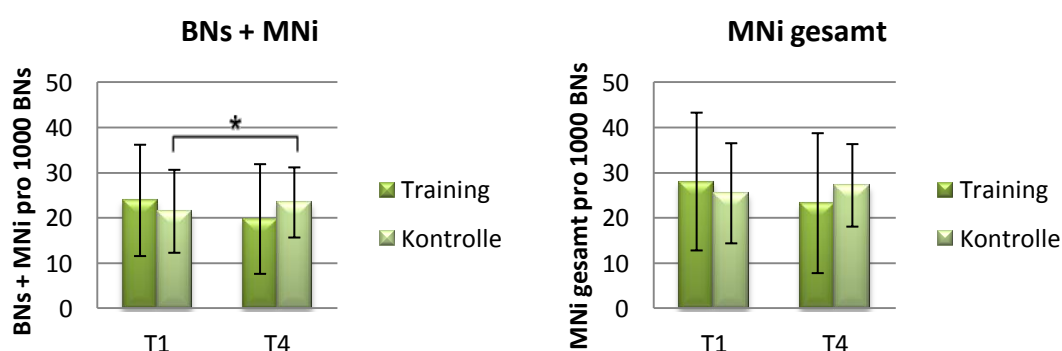


Abb. 15: Vergleich der Mikrokernfrequenzen der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T4

Wie in der ersten Abbildung ersichtlich ist, zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Anzahl der Mikrokernfrequenz der Kontrollgruppe innerhalb des Untersuchungsintervalls von T1 bis T4 von anfänglich im Mittel 21,53 auf 23,49 Mikrokerne ($p=0,016$). Im Zuge dessen stieg auch die Gesamtanzahl der Mikrokerne der ProbandInnen durchschnittlich um 1,75 an ($p=0,051$).

Im Gegensatz dazu zeigt die Trainingsgruppe in diesem Zeitraum eine nicht signifikante Verringerung der Mikrokernfrequenz um durchschnittlich 4,11 Mikrokerne ($p=0,667$). Im Zusammenhang mit den gesamten MNi verringerte sich auch die Gesamtanzahl der Mikrokerne in dieser Gruppe von

durchschnittlich 28,11 auf 23,33 ($p=0,968$), wie aus der Abbildung rechts abzulesen ist.

Im Zeitraum von T1 bis T4 wurde die Entwicklung der Mikrokernfrequenz auch altersspezifisch betrachtet.

Nachstehende Grafik gibt einen Überblick über das Vorkommen von Mikrokernen innerhalb der drei definierten Altersgruppen „65-74“, „75-84“ und „>85“ der Gedächtnisinterventionsgruppe.

Im Zuge der Untersuchungen dieses Intervalls zeigte die Gruppe „65-74“ eine deutliche Zunahme an Mikrokernen von durchschnittlich 12,00 zum Zeitpunkt T1 auf 23,37 Mikrokernen zu T4. Diese Veränderungen spiegeln sich auch in der mittleren Gesamtmikrokernanzahl wieder, wobei diese innerhalb dieses Zeitraumes um rund 13,17 Mikrokerne anstiegen. Die Altersgruppe „>85“ zeigte einen ähnlichen Verlauf und wiesen um 3,10 ($p=0,108$) bzw. 3,39 ($p=0,184$) erhöhte Werte. Im Gegensatz dazu dezimierte sich die Anzahl der BNs + MNi in der Gruppe „75-84“ im Zeitraum von T1 bis T4 um 0,81 ($p=0,09$) und im Zuge dessen auch die MNi gesamt um 2,08 ($p=0,204$).

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
65-74			
BNs + MNi zu T1	2	12,00	2,12
MNi gesamt zu T1	2	14,00	1,41
BNs + MNi zu T4	2	23,37	8,44
MNi gesamt zu T4	2	27,17	8,72
75-84			
BNs + MNi zu T1	13	24,88	9,92
MNi gesamt zu T1	13	29,58	11,28
BNs + MNi zu T4	7	24,07	7,13
MNi gesamt zu T4	7	27,50	9,64
>85			
BNs + MNi zu T1	17	20,09	8,14
MNi gesamt zu T1	17	23,76	10,42
BNs + MNi zu T4	13	23,19	8,58

MNi gesamt zu T4	13	27,15	9,64
------------------	----	-------	------

Tabelle 11: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Alterskategorien der Kontrollgruppe in T1 und T4

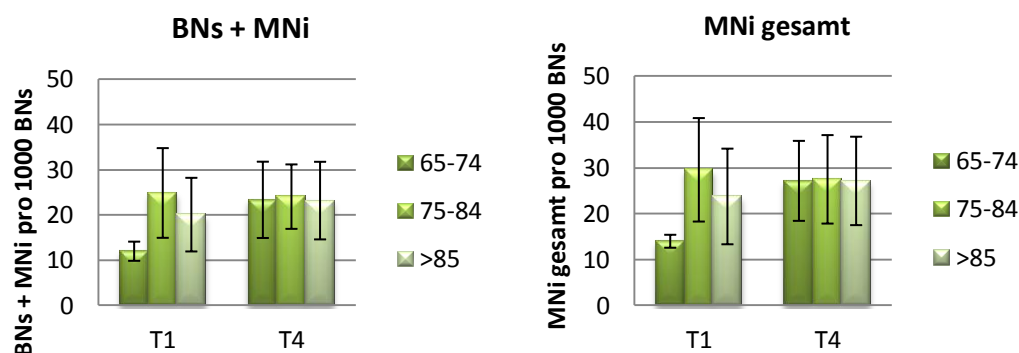


Abb. 16: Vergleich der Mikrokernelfrequenz im Zeitraum T1 bis T4 hinsichtlich der definierten Altersgruppen

Im Vergleich dazu verringerte sich beziehungsweise auf dieselben Altersgruppen mit Trainingsintervention die Anzahl an Mikrokerneln um durchschnittlich 3,63 ($p=0,18$) bzw. 4,35 ($p=0,09$) hinsichtlich der Gesamtanzahl in der Gruppe der 65-74-Jährigen und um 3,04 ($p=0,95$) bzw. 3,71 ($p=0,78$) in der Gruppe „75-84“. Die Altersgruppe „>85“ im Rahmen der Trainingsintervention zeigt in diesem Zusammenhang einen Anstieg an Mikrokerneln um durchschnittlich 0,97 ($p=0,45$) bzw. 0,17 ($p=0,16$) Gesamtmikrokerneln.

Im Rahmen der Gedächtnisintervention konnte auch festgestellt werden, dass zum Zeitpunkt T1 eine nicht signifikante positive Korrelation zwischen dem Geschlecht und Mikrokerneln ($r=0,273$, $p=0,130$), aber eine negative Korrelation zwischen Alter und Mikrokerneln besteht ($r=-0,046$, $p=0,801$), ebenso ohne Signifikanz. Bis hin zum Zeitpunkt T4 entwickelte sich allerdings eine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Mikrokernelfrequenz ($r=0,533$, $p=0,011$). Die negative Korrelation des Alters hinsichtlich der Mikrokerne ($r=-0,023$, $p=0,917$) blieb jedoch unverändert.

5.7.2. Einfluss des 12-monatigen Kognitionstrainings auf Apoptosen und Nekrosen

Hinsichtlich der Apoptosen und Nekrosen konnte in beiden Interventionsgruppen eine Verringerung der Häufigkeit festgestellt werden.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen zu T1	32	0,68	0,52
Apoptosen zu T4	22	0,29	0,24
Nekrosen zu T1	32	0,57	0,40
Nekrosen zu T4	22	0,17	0,12

Tabelle 12: Häufigkeit von Apoptosen und Nekrosen innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T4

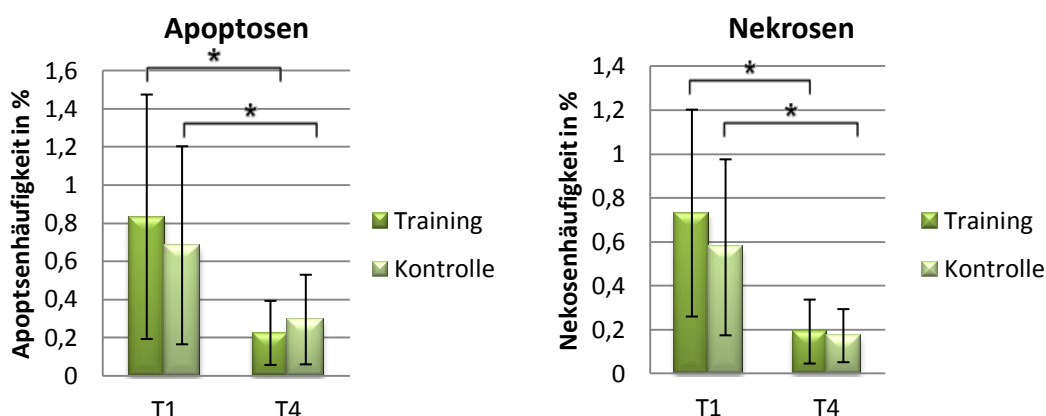


Abb. 17: Vergleich der Apoptosen- und Nekrosenhäufigkeit in % zwischen den Interventionsgruppen Training und Kognition der Zeitpunkte T1 und T4

In der kognitiven Gruppe konnte eine signifikante Reduktion von 0,39 Apoptosen ($p=0,000$) und 0,40 Nekrosen ($p=0,000$) festgestellt werden. Bezugnehmend auf die drei unterschiedlichen Altersklassen der Kontrollgruppe zeigte sich, dass sich die Häufigkeit der Apoptosen bei den 65-74-Jährigen geringfügig erhöhte, aber die Entwicklung von Nekrosen dezimiert werden konnten. In den Altersgruppen „75-84“ und „>85“ konnten sowohl Apoptosen ($p=0,063$ bzw. $p=0,002$) als auch Nekrosen ($p=0,028$ bzw. $p=0,004$) signifikant verringert werden. Hinsichtlich der Trainingsgruppe konnte eine signifikante Verringerung von 0,61 ($p=0,001$) bezüglich der Apoptosen bzw. 0,54 ($p=0,000$) bei Nekrosen erzielt werden.

5.7.3. Einfluss des 12-monatigen Kognitionstrainings auf Buds und Bridges

Die nuklearen Knospen, sogenannte Buds, und die nukleoplasmatischen Brücken konnten in beiden Interventionsgruppen vom Beginn der Studie bis zum Zeitpunkt T4 verringert werden.

Die nachstehende Grafik bezüglich der Buds zeigt, dass die Anzahl dieser Anomalien der Zellen in der Trainingsgruppe von anfänglich im Durchschnitt 3,56 signifikant ($p=0,006$) auf 1,90 reduziert werden konnte. Im Vergleich dazu konnten die Buds in der Kontrollgruppe nur von 4,30 auf 2,94 reduziert werden ($p=0,525$) und ist daher nicht signifikant.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
Buds zu T1	32	4,30	4,63
Buds zu T4	22	2,94	2,57
Bridges zu T1	32	1,25	1,05
Bridges zu T4	22	0,30	0,43

Tabelle 13: Häufigkeit von Buds und Bridges innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T4

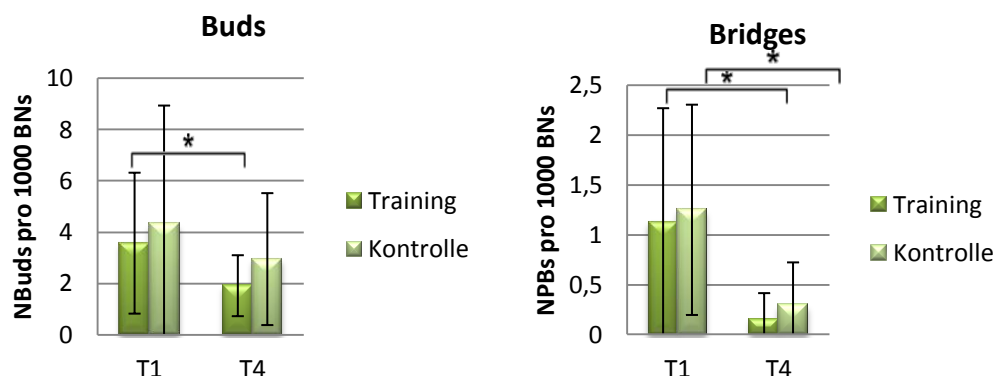


Abb. 18: Vergleich von Buds und Bridges im Zeitraum T1 bis T4 zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe

Im Zuge der Untersuchungen konnte ebenso festgestellt werden, dass sich die Anzahl der Bridges sowohl in der Trainings- als auch in Kognitionsgruppe signifikant verringerte. In der Trainingsgruppe wurde eine Reduktion von

durchschnittlich 0,97 ($p=0,002$) bzw. 0,95 ($p=0,000$) Bridges in der Kontrollgruppe beobachtet.

In der kognitiven Gruppe zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Interventionsstudie eine positive, hoch signifikante Korrelation zwischen Bridges und Buds ($r=0,584$, $p=0,000$). Bridges und Buds sind zum Zeitpunkt T4 positiv korreliert ($r=0,267$, $p=0,230$), jedoch im Vergleich zu den Ausgangswerten T1 nicht mehr signifikant.

5.8. Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T4 auf T5

Da im praktischen Teil der hier vorliegenden Masterarbeit die Untersuchungen der Zeitpunkte T4 und T5 durchgeführt wurden, wird die Entwicklung der verschiedenen Anomalien der Zellen in diesem Kapitel gesondert betrachtet und beurteilt.

Das Intervall zwischen T4 und T5 umfasst einen Zeitraum von rund sechs Monaten. In diesem sogenannten dritten Teil der Studie wurde die jeweilige Intervention der verschiedenen Gruppen selbstständig durchgeführt.

5.8.1. Einfluss des Kognitionstrainings auf die Mikrokernfrequenz im Zeitraum T4 bis T5

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
BNS + MNi zu T4	22	23,49	7,75
MNi gesamt zu T4	22	27,27	9,13
BNS + MNi zu T5	12	20,88	5,63
MNi gesamt zu T5	12	23,26	6,52

Tabelle 14: Häufigkeit von BNS + MNi und MNi gesamt innerhalb der Kontrollgruppe in T4 und T5

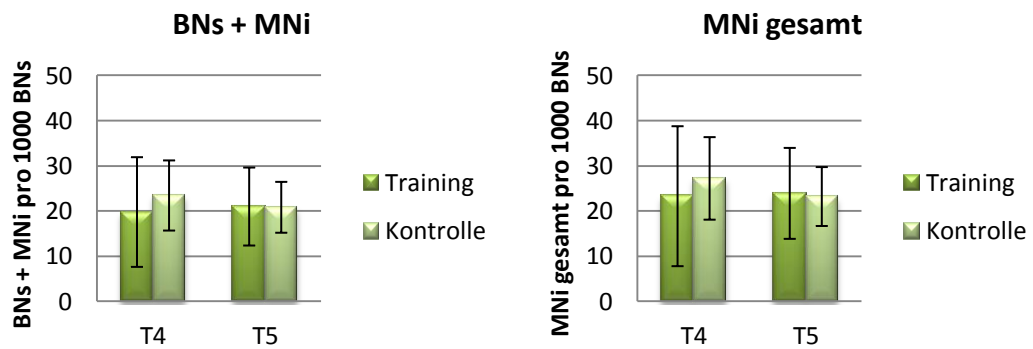


Abb. 19: Vergleich der Mikrokernelfrequenz der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T4 und T5

Mit Hilfe der oben links angeführten Grafik wird veranschaulicht, dass sich die Zellen mit Mikrokerneln der ProbandInnen der Trainingsgruppe in diesem Untersuchungsintervall um durchschnittlich 1,22 ($p=0,276$) und im Zuge dessen auch die MNi gesamt um 0,62 erhöhten ($p=0,695$). Im Gegensatz dazu konnte die Verringerung dieser in der Gruppe der Gedächtnisintervention mit einer mittleren Reduktion von 2,61 ($p=0,328$) fortgesetzt werden und ist somit als nicht signifikant zu betrachten. Ebenso konnte auch die Anzahl der gesamten MNi von 27,27 auf 23,26 gesenkt werden ($p=0,638$).

Wird die Entwicklung der Mikrokernelfrequenz hinsichtlich der Altersgruppen der kognitiven Gruppe verglichen, zeigt sich, dass die Gruppe der 65-74-Jährigen im Zeitraum von T4 bis T5 nur geringfügig um durchschnittlich 0,28 Zellen mit Mikrokerneln erhöhte, die Gesamtanzahl der MNi aber um durchschnittlich 1,32 Mikrokerne gesenkt werden konnte. Im Vergleich dazu, konnte in den Altersklassen „75-84“ und „>85“ um 1,87 ($p=0,715$) bzw. 4,75 ($p=0,500$) Zellen mit Mikrokerneln gesenkt und die Gesamtanzahl der Mikrokerne um 2,4 ($p=0,892$) bzw. 6,77 ($p=0,500$) verringert werden.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
65-74			
BNs + MNi zu T4	2	23,37	8,44
MNi gesamt zu T4	2	27,17	8,72
BNs + MNi zu T5	2	23,65	0,49

MNi gesamt zu T5	2	25,85	1,63
75-84			
BNs + MNi zu T4	7	24,07	7,13
MNi gesamt zu T4	7	27,50	9,64
BNs + MNi zu T5	5	22,20	7,16
MNi gesamt zu T5	5	25,10	8,73
>85			
BNs + MNi zu T4	13	23,19	8,58
MNi gesamt zu T4	13	27,15	9,64
BNs + MNi zu T5	5	18,44	4,73
MNi gesamt zu T5	5	20,38	4,68

Tabelle 15: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Alterskategorien der Kontrollgruppe in T4 und T5

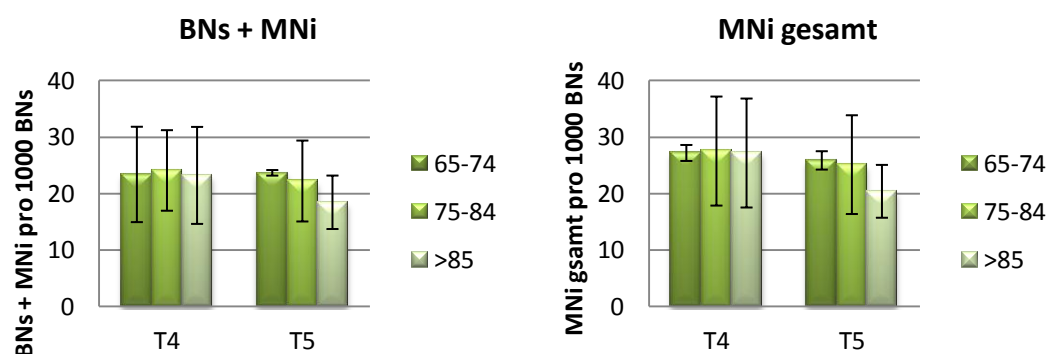


Abb. 20: Vergleich der Mikrokernelfrequenz im Zeitraum T4 bis T5 hinsichtlich der definierten Altersgruppen

Entgegen der kognitiven Gruppe konnte bei der altersspezifischen Aufteilung der Trainingsinterventionsgruppe ein Anstieg von 18,97 auf 24,00 Mikrokerne ($p=0,173$) bzw. eine Erhöhung von 21,55 auf 26,93 Gesamtmikrokerne ($p=0,116$) in der Altersklasse „65-74“, in der Kategorie „75-84“ eine geringfügige Verminderung um 0,05 ($p=0,460$) bzw. 0,26 ($p=0,925$) und in der Gruppe der über 85-Jährigen eine Verringerung von 2,82 ($p=0,767$) bzw. 3,96 ($p=0,678$) beobachtet werden. Keine dieser Veränderungen war jedoch signifikant.

5.8.2. Einfluss des Kognitionstrainings auf Apoptosen und Nekrosen im Zeitraum T4 bis T5

In der Trainingsgruppe konnten sowohl die Apoptosen signifikant um 0,17 % ($p=0,001$), als auch die Nekrosen signifikant um 0,11 % ($p=0,016$) reduziert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigt hinsichtlich dieser Parameter die kognitive Gruppe, in dieser die Apoptosen signifikant um 0,15 % ($p=0,050$) bzw. die Nekrosen ebenso signifikant um 0,09 % ($p=0,028$) reduziert werden konnten. Bei genauerer Betrachtung bedeutet dies eine Reduktion von 0,26 % auf 0,05 % ($p=0,180$) Apoptosen bzw. von 0,20 % auf 0,05 % ($p=0,180$) Nekrosen in der Altersgruppe „65-74“, auf 0,24 % ($p=0,465$) Apoptosen bzw. 0,02 % ($p=0,141$) Nekrosen in der Gruppe „75-84“ und einen Rückgang von 0,31 % auf 0,08 % ($p=0,080$) Apoptosen bzw. von 0,19 % auf 0,14 % ($p=0,461$) Nekrosen bei den über 85-Jährigen.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen zu T4	22	0,29	0,24
Apoptosen zu T5	12	0,14	0,28
Nekrosen zu T4	22	0,17	0,12
Nekrosen zu T5	12	0,08	0,09

Tabelle 16: Häufigkeit von Apoptosen und Nekrosen innerhalb der Kontrollgruppe in T4 und T5

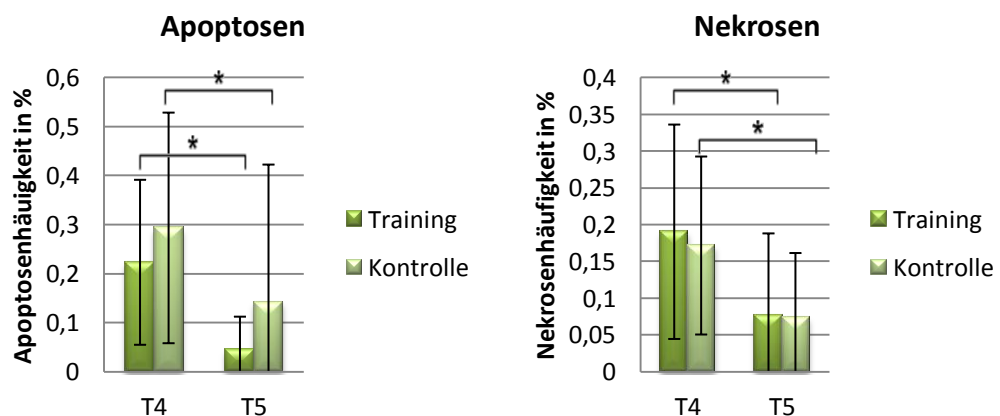


Abb. 21: Vergleich der Apoptosen- bzw. Nekrosenhäufigkeit zwischen den Interventionsgruppen Training und Kognition zu den Zeitpunkten T4 und T5

5.8.3. Einfluss des Kognitionstrainings auf Buds und Bridges im Zeitraum T4 bis T5

Ebenso konnten im Rahmen dieses Untersuchungsintervalls die Anzahl an Buds signifikant um 1,01 ($p=0,014$), sowie die Häufigkeit von Bridges um 0,02 ($p=0,856$) in der Trainingsinterventionsgruppe und in der Kontrollgruppe um 0,79 ($p=0,373$) bzw. Bridges signifikant um 0,21 ($p=0,039$) verringert werden.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
Buds zu T4	22	2,94	2,57
Buds zu T5	12	2,15	2,65
Bridges zu T4	22	0,30	0,43
Bridges zu T5	12	0,09	0,22

Tabelle 17: Häufigkeit von Buds und Bridges innerhalb der Kontrollgruppe in T4 und T5

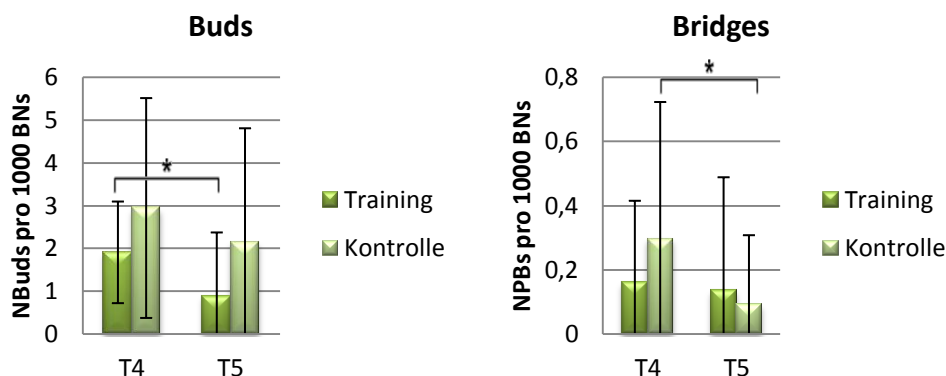


Tabelle 18: Vergleich von Buds und Bridges im Zeitraum T4 bis T5 zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe

5.9. Auswertung des Untersuchungszeitraumes von T1 auf T5

Das Intervall von T1 bis T5 zieht sich über den gesamten Zeitraum der Studie von 18 Monaten, womit auch das Ende dieser Interventionsstudie einhergeht. Bis zu diesem letzten Untersuchungszeitpunkt reduzierte sich die Anzahl der ProbandInnen ausgehend von T4 nochmals um 9 Personen, wodurch sich die anfängliche Anzahl von 99 auf lediglich 56 StudienteilnehmerInnen verringerte.

5.9.1. Einfluss des 18-monatigen Kognitionstrainings auf die Mikrokern-Frequenz

Die nachstehende Grafik gibt Auskunft über die Entwicklung der Mikrokernfrequenz vom ersten Untersuchungszeitpunkt bis zum Letzten.

Wie aus den jeweiligen Abbildungen ersichtlich ist, verringerte sich auch im Intervall T1 bis T5 die Anzahl an Zellen mit Mikrokernen in beiden Interventionsgruppen nicht signifikant. Genauer betrachtet bedeutet dies in der Trainingsgruppe eine Abnahme von rund 2,89 BNs + MNi ($p=0,809$), und in Assoziation dazu auch eine Verringerungen der Gesamtmikrokerne um 4,16 ($p=1,000$).

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
BNs + MNi zu T1	32	21,53	9,17
MNi gesamt zu T1	32	25,52	11,07
BNs + MNi zu T5	12	20,88	5,63
MNi gesamt zu T5	12	23,26	6,52

Tabelle 19: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T5

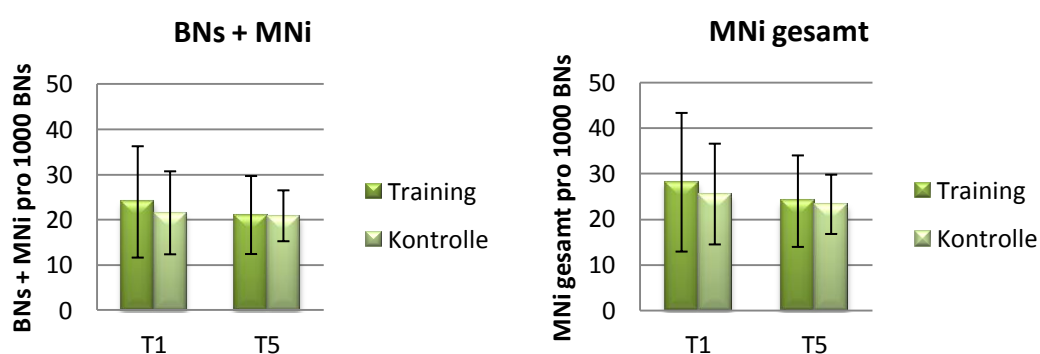


Abb. 22: Vergleich der Mikrokernfrequenz der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T1 und T5

Im Vergleich dazu zeigt die Kontrollgruppe ebenfalls einen Rückgang an Zweikernzellen mit Mikrokernen von 0,65 ($p=0,109$) bzw. eine Abnahme der Gesamtmikrokerne um durchschnittlich 2,26 ($p=0,230$) im Zeitraum von T1 bis T5.

Bezogen auf die definierten Altersgruppen innerhalb der Kontrollgruppe stellt sich heraus, dass abermals die Gruppe der 65-74-Jährigen einen Anstieg an BNs + MNi von durchschnittlich 12,00 auf 23,65 BNs + MNi aufwies. In Assoziation dazu hatte sich innerhalb dieses Zeitraumes in genannter Altersgruppe auch die Gesamtmikrokernanzahl um 11,85 Mikrokern erhöht. Im Kontrast zu dieser Altersklasse konnten jedoch die Gruppe „75-84“ und die Gruppe „>85“ ihre Mikrokernfrequenz um 2,68 ($p=0,225$) bzw. 1,65 ($p=0,345$) Zellen mit Mikrokernen verringern. Dieser Erfolg spiegelt sich wiederum auch in der Anzahl an MNi gesamt wieder, da diese ebenso um 4,48 ($p=0,416$) bzw. 3,38 ($p=0,500$) gesunken ist.

Diese Ergebnisse werden in der nachstehenden Grafik veranschaulicht. An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass keine Veränderung signifikant war.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
65-74			
BNs + MNi zu T1	2	12,00	2,12
MNi gesamt zu T1	2	14,00	1,41
BNs + MNi zu T5	2	23,65	0,49
MNi gesamt zu T5	2	25,85	1,63
75-84			
BNs + MNi zu T1	13	24,88	9,92
MNi gesamt zu T1	13	29,58	11,28
BNs + MNi zu T5	5	22,20	7,16
MNi gesamt zu T5	5	25,10	8,73
>85			
BNs + MNi zu T1	17	20,09	8,14
MNi gesamt zu T1	17	23,76	10,42
BNs + MNi zu T5	5	18,44	4,73
MNi gesamt zu T5	5	20,38	4,68

Tabelle 20: Häufigkeit von BNs + MNi und MNi gesamt innerhalb der Alterskategorien der Kontrollgruppe in T1 und T5

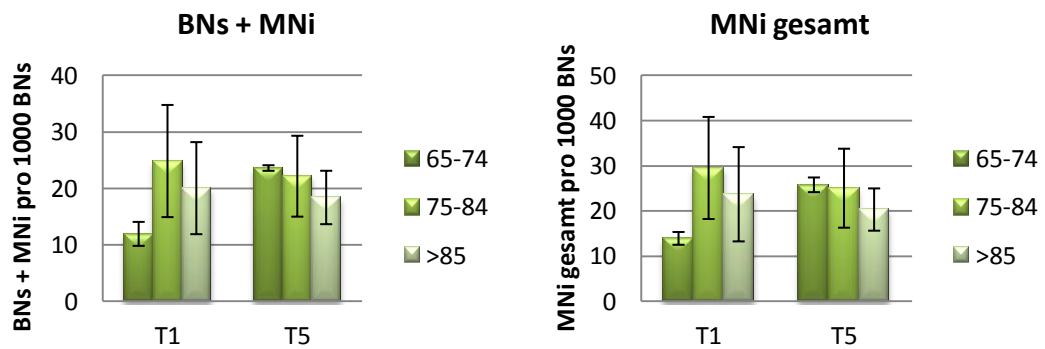


Abb. 23: Vergleich der Mikrokernfrequenz im Zeitraum T1 bis T5 hinsichtlich der definierten Altersgruppen

Im Vergleich dazu konnte in der Altersgruppe „64-75“ mit Trainingsintervention ein Anstieg von durchschnittlich 1,4 Zellen mit Mikrokernen ($p=0,833$) bzw. 1,03 an Gesamtmikrokernen ($p=0,753$) festgestellt werden. Innerhalb der Gruppen „75-84“ und „>85“ ist allerdings eine Reduktion von 23,53 auf 20,44 ($p=0,700$) bzw. von 21,83 auf 19,98 ($p=0,844$) an BNs + MNi und ebenso eine Dezimierung von 27,89 auf 23,92 ($p=0,679$) bzw. von 26,11 auf 22,32 ($p=0,844$) hinsichtlich der gesamten MNi zu verzeichnen.

Zum Untersuchungszeitpunkt T5 blieb die positive, nicht signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und Mikrokernen ($r=0,446$, $p=0,146$) und eine negative, nicht signifikante Korrelation zwischen Alter und Mikrokernen ($r=-,0296$, $p=0,350$) bestehen.

5.9.2. Einfluss des 18-monatigen Kognitionstrainings auf Apoptosen und Nekrosen

Ähnliche Ergebnisse wie bei den BNs + MNi konnten ebenso in beiden Interventionsgruppen hinsichtlich Apoptosen und Nekrosen erzielt werden. Bezüglich der Apoptosen konnte eine signifikante Verminderung von durchschnittlich 0,78 % ($p=0,000$) in der Trainingsgruppe und 0,54 % ($p=0,004$) Apoptosen in der Gedächtnisgruppe festgestellt werden. Bezugnehmend auf die drei Alterskategorien in der Kontrollgruppe bedeutet dies eine Verringerung der Apoptosen in der Gruppe „65-74“ um 0,21% bzw. um 0,55 % bei den 75-84-

Jährigen ($p=0,080$). In der Gruppe der über 85-jährigen ProbandInnen ist die Dezimierung der Apoptosen um 0,57 % ($p=0,043$) als signifikant zu betrachten. Nekrosen verringerten sich im Durchschnitt signifikant um 0,65 % ($p=0,000$) in der Krafttrainingsinterventionsgruppe und um 0,49 % ($p=0,006$) in der Kontrollgruppe. Bezogen auf die definierte Altersklassifizierung bedeutet dies eine Abnahme der Nekrosenhäufigkeit um 0,8 % in der Gruppe „65-74“ bzw. 0,42 % ($p=0,138$) in der Gruppe „>85“ und eine signifikante Reduktion um 0,53 % ($p=0,043$) bei den 75-84-Jährigen.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
Apoptosen zu T1	32	0,68	0,52
Apoptosen zu T5	12	0,14	0,28
Nekrosen zu T1	32	0,57	0,40
Nekrosen zu T5	12	0,08	0,09

Tabelle 21: Häufigkeit von Apoptosen und Nekrosen innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T5

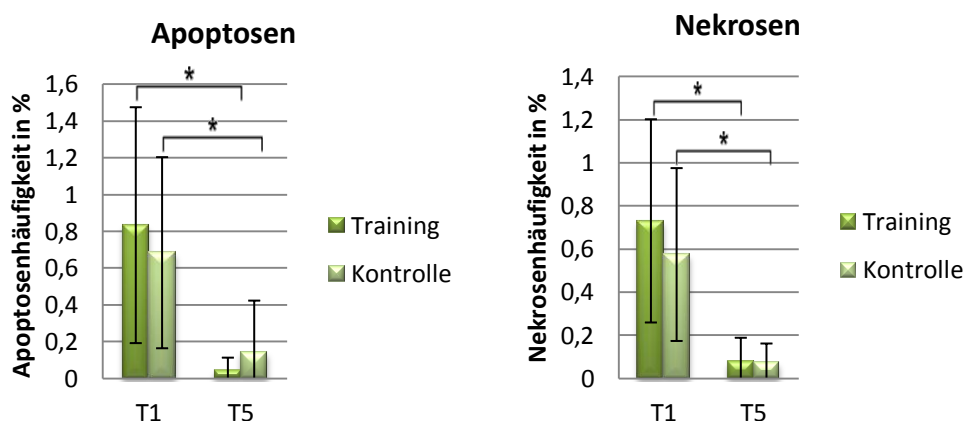


Abb. 24: Vergleich der Apoptosen- bzw. Nekrosenhäufigkeit zwischen den Interventionsgruppen Training und Kognition zu den Zeitpunkten T1 und T5

5.9.3. Einfluss des 18-monatigen Kognitionstrainings auf Buds und Bridges

Im Zeitraum von T1 bis T5 konnte die Anzahl an Buds und Bridges, ebenso wie schon von T1 auf T4, erneut verringert werden.

Die nachstehende Abbildung zeigt, dass in beiden Interventionsgruppen eine signifikante Verringerung von 2,67 Buds ($p=0,002$) in der Trainingsgruppe bzw. nicht signifikant um 2,15 Buds ($p=0,350$) in der Kognitionsgruppe nachzuweisen war.

Auch die Bridges konnten erneut in beiden Gruppen signifikant um 0,99 ($p=0,001$) bzw. 1,16 ($p=0,011$) reduziert werden.

Parameter	Anzahl der ProbandInnen (n)	Mittelwert	Standardabweichung
Buds zu T1	32	4,30	4,63
Buds zu T5	12	2,15	2,65
Bridges zu T1	32	1,25	1,05
Bridges zu T5	12	0,09	0,22

Tabelle 22: Häufigkeit von Buds und Bridges innerhalb der Kontrollgruppe in T1 und T5

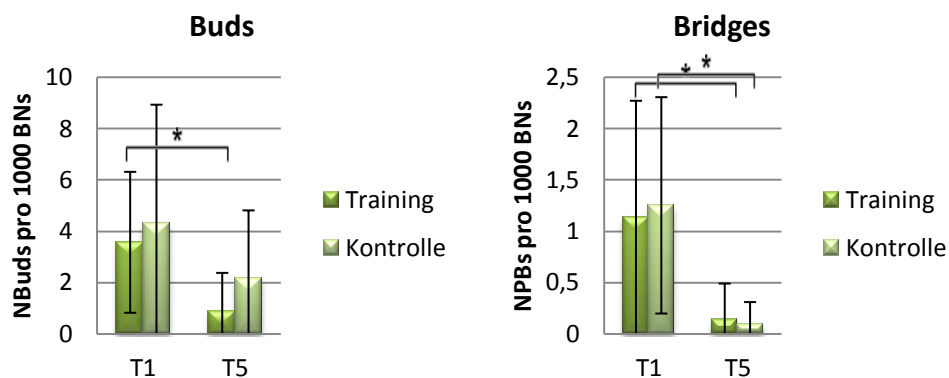


Abb. 25: Vergleich von Buds und Bridges im Zeitraum T1 bis T5 zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe

Zum Zeitpunkt T5 korrelieren Bridges und Mikrokerne negativ ($r=-0,280$, $p=0,379$), jedoch ohne Signifikanz. Buds korrelieren ebenso negativ und stehen ebenso in einem nicht signifikanten Zusammenhang mit Mikrokernen ($r=-0,480$, $p=0,114$).

6. Schlussbetrachtung

Die nachstehenden Abbildungen veranschaulichen die Entwicklung der Mikrokernfrequenzen im Rahmen der Kontrollgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum, sowie den Einfluss dieser auf die Häufigkeit der MNi in den unterschiedlichen Altersgruppen.

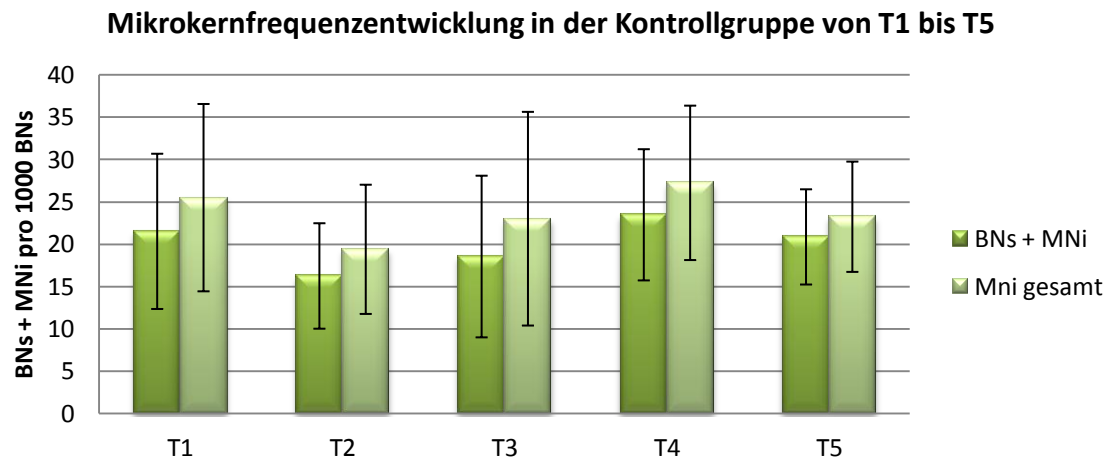


Abb. 26: Überblick über die Entwicklung der Mikrokernfrequenz in der Kontrollgruppe von T1 bis T5

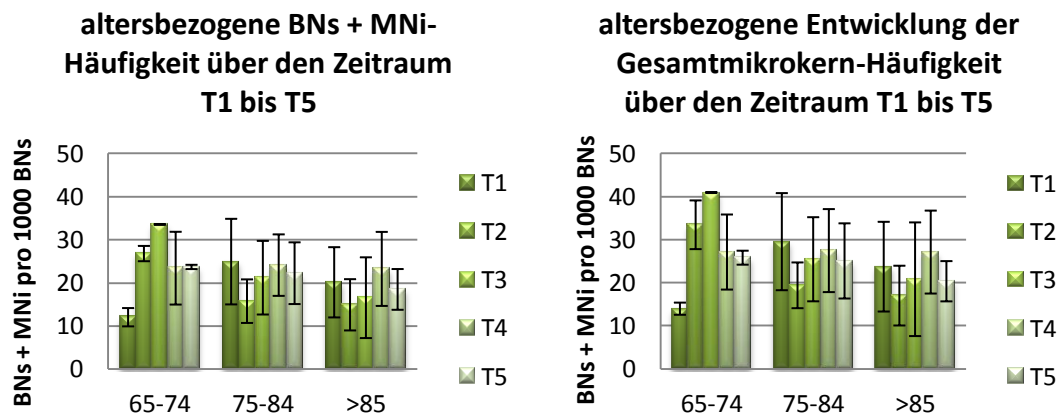


Abb. 27: Die Entwicklung Mikrokern-Häufigkeit über den Zeitraum T1 bis T5 bezogen auf die Alterskategorien

Die Ergebnisse der Gedächtnisintervention deuten darauf hin, dass aufgrund kognitiver Aktivität die Mikrokernfrequenz über einen Zeitraum von 18 Monaten verringert und somit das Auftreten von DNA-Schäden bzw. Mutationen in Zusammenhang mit der Erkrankung an neurodegenerativen Erkrankungen im

zunehmenden Alter positiv beeinflusst werden kann. Allerdings zeigt die Entwicklung der MNi-Häufigkeit zu Beginn der Interventionsstudie eine deutlichere Verringerung, als über den gesamten Untersuchungszeitraum. Dies könnte aufgrund der Abhängigkeit von einer entsprechenden Betreuung durch Experten, aber auch aufgrund eines mangelnden Gedächtnistrainings bzw. einem geringeren sozialen Kontakt im Vorfeld zurückzuführen sein.

Hinsichtlich der Altersgruppen könnte die Entwicklung der Mikrokernfrequenz zusätzlich dadurch beeinflusst sein, dass eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Häufigkeit von MNi besteht [Fenech und Bonassi, 2011]. Weiters sind die Ergebnisse der „65-74“-jährigen durch die geringe Anzahl der ProbandInnen limitiert.

Des Weiteren konnten während des gesamten Untersuchungszeitraumes auch signifikante Verringerungen von diversen anderen Anomalien des Zellkernes wie beispielsweise Apoptosen, Nekrosen und nukleoplasmatischen Brücken bzw. eine nicht signifikante Reduktion von nuklearen Knospen erzielt werden.

Basierend auf den Ergebnissen der „Active Ageing“-Studie kann die Hypothese aufgestellt werden, dass ein kognitives Training im zunehmenden Alter in Kombination mit regelmäßigem sozialen Kontakt durchaus zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes von institutionalisierten PensionistInnen führen kann.

7. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf den Einfluss eines kognitiven Trainings auf die Entwicklung von DNA-Schäden und Mutationen in der Gedächtnistrainingsgruppe, diskutiert und mit entsprechender Literatur verglichen. Auf die Trainings- und Ernährungsinterventionsgruppe wird im Zuge der Interpretation bzw. Diskussion nicht näher eingegangen.

Der Verlauf der Mikrokernfrequenz in der Kontrollgruppe zeigt über den gesamten Zeitraum der Studie nur eine geringe Abnahme. Bei genauerer Betrachtung ist jedoch zu erkennen, dass dieser zu Beginn der Intervention deutlich größer ist, im Intervall von T2 bis T4 jedoch wieder leicht ansteigt und im Zeitraum von T4 bis T5 wieder gering abnimmt.

Diese Entwicklung kann darauf zurückzuführen sein, dass zu Beginn der Gedächtnisintervention diese in Zusammenarbeit mit einem Expertenteam erfolgte und somit die ProbandInnen regelmäßig dazu angehalten waren, diverse kognitive Übungen zu absolvieren. Besonders der deutliche Rückgang von T1 bis T2 lässt sich dadurch erklären, dass die StudienteilnehmerInnen vor der Intervention kein bis geringes kognitives Training durchführten und somit der Effekt auf diverse Bereiche des Gehirns erhöht war.

Die eingeschränkte Betreuung der ProbandInnen nach den ersten sechs Monaten könnte folglich auch eine mögliche Ursache für den leichten Anstieg der Mikrokernfrequenz von T2 bis T4 sein, da diese ab dem Zeitpunkt T3 dazu angehalten wurden, die kognitiven Übungen selbstständig durchzuführen. Die Verringerung der Mikrokernfrequenz von T4 auf T5 wäre durch den sozialen Einfluss der ProbandInnen untereinander erklärbar.

Vergleicht man die Entwicklung der MNi hinsichtlich der definierten Altersgruppen, zeigt die Gruppe der 65-74-jährigen eine Zunahme dieser bis zum Zeitpunkt T3, eine deutliche Abnahme bis T4 und nahezu keine Veränderung bis zum Untersuchungsende T5. Begründet könnte dieser Verlauf durch die geringe der Anzahl der StudienteilnehmerInnen in dieser Kategorie sein, da sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Intervention lediglich zwei Personen in der Gruppe „65-74“ kognitives Training durchführen. Im Gegensatz

dazu zeigten sowohl die 75-84-Jährigen, als auch die Gruppe „>85“ eine Abnahme der Mikrokernfrequenz im Untersuchungsintervall von T1 bis T2, bzw. eine leichte Zunahme dieser von T2 bis T4 und wiederum eine geringe Abnahme der MNi-Häufigkeit von T4 bis T5. Da diese Altersgruppen mit 13 bzw. 17 TeilnehmerInnen den Hauptteil der ProbandInnen der kognitiven Intervention einnahmen, gelten dieselben Begründungen hinsichtlich der Mikrokernfrequenzen, die bereits in der Gesamtbetrachtung erläutert wurden. Betrachtet man die Entwicklung der Mikrokernfrequenz in der Kontrollgruppe über den gesamten Zeitraum der Interventionsstudie, konnte eine Abnahme dieser mithilfe einer Gedächtnisintervention erzielt werden.

Bislang gibt es noch keine Studien, die über ein ähnliches Studiendesign verfügen, um die Ergebnisse mit diesen zu vergleichen. Bezieht man sich jedoch auf zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten der letzten Jahre, die über einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mikrokernfrequenz und dem Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson, berichten [Migliore et al., 2011], sind die Ergebnisse der „Active Ageing“-Studie durchaus vergleichbar, da auch diese von einem positiven Einfluss von kognitivem Training ausgehen.

Die über den gesamten Interventionszeitraum vorliegende positive, nicht signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Mikrokernfrequenz ($r=0,446$, $p=0,146$), sowie der negative, nicht signifikante Zusammenhang zwischen dem Alter und der Häufigkeit an MNi ($r=-0,222$, $p=0,487$) konnte hingegen mit entsprechenden Literaturwerten verglichen werden und stimmt auch mit diversen anderen Studien überein [Thomas et al., 2003; Milošević-Djordjević et al., 2010; Fenech et al., 2011]. Ebenso konnte die Assoziation zwischen nukleoplasmatischen Brücken und der Mikrokernfrequenz durch diverse Ergebnisse früherer Studien belegt werden [Thomas et al., 2003; Fenech et al., 2011].

Bei neurodegenerativen Erkrankungen ist dieser Zusammenhang darauf zurückzuführen, dass Alzheimer hauptsächlich durch Chromosomenmalsegregation bzw. Parkinson durch Chromosomenbrüche entsteht [Migliore et al., 2011].

Eine Reduktion von Mikrokernen bedingt jedoch nicht nur ein vermindertes Risiko an neurodegenerativen Erkrankungen, sondern steht auch in Zusammenhang mit der Entstehung von diversen Karzinomen [Bonassi et al., 2007; Fenech M., 2007].

Diese Annahme wird beispielsweise in einer Kohortenstudie von Bonassi et al. bestätigt, die im Jahr 2007 veröffentlicht wurde. Im Zuge dieser Untersuchung wurden über den Zeitraum von 1980 bis 2002 insgesamt 6718 ProbandInnen mit einem Durchschnittsalter von 53,7 (+/-15) Jahren rekrutiert. Nach einem durchschnittlichen follow-up von acht Jahren konnte festgestellt werden, dass eine signifikante Assoziation zwischen einer erhöhten Mikrokernfrequenz und einer Krebsinzidenz besteht, wobei diese hauptsächlich Kolon, Rektum, Magen, Lunge und Brust betrafen. Die Begründung einer Assoziation erfolgt ebenso durch Defekte im Zuge der DNA-Reparatur und Chromosomensegregation, die bereits in der Generation der Tochterzellen nachzuweisen und somit ausschlaggebend für die Entwicklung von chromosomaler Instabilität ist [Bonassi et al., 2007].

Die tendenzielle Verbesserung der Parameter der Kontrollgruppe kann jedoch auch auf den sozialen Kontakt zurückzuführen sein. Dies berichten auch Povova et al. [2012] in ihrer Studie, in dieser beobachtet werden konnte, dass ein schlechtes soziales Netzwerk bzw. ein Mangel an sozialem Engagement mit einer verminderten kognitiven Leistung und einer Demenzerkrankung in Verbindung steht. Dieses Risiko war ebenfalls erhöht bei älteren Personen, die in zunehmender sozialer Isolation lebten und weniger häufig bzw. unzufriedenen Kontakt mit Verwandten und Freunden hatten.

Ein weiteres Indiz wäre die gesteigerte Teilnahme der ProbandInnen am sozialen Umfeld und somit an Freizeitaktivitäten, für die Verbesserung des Gesundheitszustandes herangezogen werden könnten. Diese Hypothese wird

durch die Studie von Verghese et al. [2003] untermauert, da auch diese über eine signifikante Assoziation zwischen einem höheren Grad der Beteiligung an Freizeitaktivitäten und einem verminderten Demenzrisiko, sowohl für Alzheimer, als auch vaskuläre Demenz im Alter, berichteten.

Vergleicht man die Entwicklung der Mikrokernfrequenz der kognitiven Interventionsgruppe mit jener der Trainingsgruppe über den gesamten Studienzeitraum, zeigen die Ergebnisse eine stärkere Reduktion der MNi nach einer Trainingsintervention. Dies wäre aufgrund eines möglichen positiven Einflusses von körperlicher Aktivität auf DNA-Schäden bzw. Mutationen erklärbar und von diversen Studien bestätigt [Young R.J., 1979; Wagner et al., 2011; Hooghiemstra et al., 2012].

Die Hypothese, dass eine Kombination von körperlichem und kognitivem Training aufgrund dieser Ergebnisse die Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen maximieren könnte, wird bereits durch diverse Studien bestätigt [Suzuki et al., 2012; Forte et al., 2013].

Über eine nachhaltige Verbesserung von kognitiven und körperliche Funktionen, Gesundheitszustand, Unabhängigkeit, emotionalem Status und Wohlbefinden aufgrund der Kombination von Gedächtnistraining und körperlicher Aktivität berichteten Oswald et al. [2006] in seiner Studie, mit 595 Teilnehmern über 75 Jahren. Ähnliche Ergebnisse erzielten diverse Studien, die Ihr Hauptaugenmerk ebenso auf die Assoziation zwischen sozialer Aktivität und verminderter motorischer Fähigkeit im Alter legten [Buchman et al., 2009; Wang et al., 2002].

Im Rahmen der vorliegenden Studie gab es keine Interventionsgruppe, die sowohl ein Gedächtnistraining, als auch ein Kraft- bzw. Ausdauertraining absolvierte. Durch den erhöhten sozialen Kontakt aufgrund der Institutionalisierung kann eine Wechselwirkung der verschiedenen Interventionen jedoch nicht ausgeschlossen werden, und ist somit ein weiteres Indiz für die Reduktion der Mikrokernfrequenz in der Gedächtnisgruppe.

8. Zusammenfassung

Aufgrund der weltweit zunehmenden Überalterung der Bevölkerung steigt die Anzahl an neurodegenerativen Erkrankungen kontinuierlich an [Povova et al., 2012].

Um diesem Trend entgegenwirken zu können, ist es unumgänglich, geeignete Therapiemöglichkeiten bzw. entsprechende Präventionshinweise zu entwickeln, um der alternden Generation nicht nur eine gesteigerte Lebenserwartung, sondern auch eine hohe Lebensqualität bieten zu können.

Das CBMN-Assay gilt in diesem Zusammenhang als die am häufigsten angewandte Methode, um Veränderungen in humanen peripheren Lymphozyten hinsichtlich der DNA-Stabilität und Mutationen zu untersuchen [Bonassi et al., 2011].

Wie bereits wissenschaftlich bewiesen ist, sind hauptsächlich Mikrokerne, aber auch andere Anomalien des Zellkernes, aussagekräftige Parameter, um auf diverse Chromosomenschäden schließen zu können und infolge dessen das Risiko für die Entwicklung von Entwicklungsstörungen und degenerativen Erkrankungen beurteilen zu können [Bonassi et al., 2007; Fenech M., 2007; Fenech et al., 2011; Heddle et al., 2011; Bonassi et al., 2011].

Im Rahmen der Forschungsplattform „Active Ageing“ wurde unter anderem die Auswirkung eines 18-monatigen Gedächtnistrainings auf DNA-Schäden bzw. Mutationen in institutionalisierten PensionistInnen mit Hilfe des CBMN-Assays eruiert, um anschließend eine mögliche Prävention hinsichtlich neurodegenerativen Erkrankungen und einer damit verbundenen gesteigerten Lebensqualität zu gewährleisten.

Im Zuge der gesamten Interventionsstudie war es möglich, die Mikrokernfrequenz mittels eines individuell abgestimmten Gedächtnistrainings innerhalb von 18 Monaten um bis zu 4% von 21,54 +/- 9,17 auf 20,88 +/- 6,52 zu reduzieren. Signifikant war diese Verringerung bei Apoptosen von 0,68 +/- 0,52 auf 0,14 +/- 0,28, Nekrosen von 0,57 +/- 0,40 auf 0,08 +/- 0,08 und nukleoplasmatische Brücken von 1,25 +/- 1,05 auf 0,09 +/- 0,22 und in weitere

Folge die Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses der teilnehmenden ProbandInnen verbesserte.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen darüber hinaus auch im Einklang mit diversen früheren Studien, die über ein ähnliches Studiendesign verfügten und über vergleichbare Ergebnisse berichten [Thomas et al., 2003; Verghese et al. 2003; Bonassi et al., 2007; Fenech M., 2007; Milošević-Djordjević et al., 2010; Fenech et al., 2011; Migliore et al., 2011; Povova et al. 2012].

Für eindeutige Empfehlungen hinsichtlich der Prävention von Mikrokernen besteht dennoch zu geringe Evidenz, da der nicht zu vernachlässigende Einfluss von individuellen Lebensfaktoren wie beispielsweise Umwelteinflüsse, Ernährungsgewohnheiten oder die genetische Komponente noch nicht gänzlich geklärt werden konnte und im Zuge dessen die Ergebnisse als limitiert zu betrachten sind [Bonassi et al., 2007; Ceppi et al., 2011].

9. Summary

Various studies over the past few years reported on association between micronucleus frequency and age-related diseases in older adults. However there are lacking data on the influence of cognitive training and social influences on cognitive impairments in the elderly.

„Active Ageing“ is a randomized, controlled intervention study which focused on elderly aged 65 or older who live in retirement homes in Vienna.

After baseline measurement and consideration of all inclusion as well as exclusion criteria 97 participants were recruited and assigned to one of three intervention groups, divided in „training“, „training and nutrition“ or „cognition“. The latter was the control group, considering cognitive training, to exclude possible social influences. During the whole investigation period of 18 months, blood samples were taken at the beginning of the intervention and after three, six and twelve months as well as at the end of the study. The „training“-group and the „training and nutrition“-group were coached by sport scientists during the first year of intervention. After that period the subjects were assigned to perform their training without any professional support.

The effects of the intervention on DNA damage were measured in the peripheral lymphocytes with the cytokinesis-block micronucleus cytome assay.

This work focused on the effects of cognitive performance on DNA damage and mutations in association to cognitive training in older adults after 18 months of intervention. The intervention groups regarding „training“ and „training and nutrition“ are discussed by my colleague Birgit Fuchs.

The results of the „Active Ageing“ study show that cognitive performance may be associated with decreased micronucleus frequency up to 4% from 21,54 +/- 9,17 to 20,88 +/- 6,52 within 18 months but without significance. Other measured parameters like apoptosis (from 0,68 +/- 0,52 to 0,14 +/- 0,28), necrosis (from 0,57 +/- 0,40 to 0,08 +/- 0,08) and bridges (from 1,25 +/- 1,05 to 0,09 +/- 0,22) showed significant decrease in association with cognitive training in advanced age. These results confirm the possibility to influence the efficiency

of brain activity by cognitive training and prevent against age-related diseases like dementia.

10. Literatur- und Quellenverzeichnis

Abdullah N., Orta T. (2012): „Relationship between malignant melanoma and chromosome damage in human peripheral blood lymphocytes“ Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (2012); **13**: 5229-5232

Almeida O.P., Yeap B.B., Alfonso H., Hankey G.J., Flicker L., Norman P.E. (2012): “Older men who use computers have lower risk of dementia” Plos One (2012); **7**: (8)

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

Baker M.K., Atlantis E., Fiatarone Singh M.A. (2007): “Multi-modal exercise programs for older adults” Age and Ageing (2007); **36**: 375-381

Ball K., Berch D.B., Helmers K.F., Jobe J.B., Leveck M.D., Marsiske M., Morris J.N., Rebok G.W., Smith D.M., Tennstedt S.L., Unverzagt F.W., Willis S.L. (2002): “Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial” American Medical Association (2002); **288** (18): 2271-2281

Biesalski H.K., Grimm P. (2007): „Taschenatlas Ernährung“, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag (2007): S. 14, 322

Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. (2011): “Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human study” Mutagenesis (2011); **26** (1): 93-100

Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando C., Chang W.P., Holland N., Kirsch-Volders M., Zeiger E., Ban S., Barale R., Bigatti M.P., Bolognesi C., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Hagmar L., Joksic G., Martelli A., Migliore L., Mirkova E., Scarfi M.R., Zijno A., Norppa H., Fenech M. (2007): “An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans” Carcinogenesis (2007); **28** (3): 625-631

Bowman G.L. (2012): “Ascorbic acid, cognitive function, and Alzheimer’s disease: a current review and future direction” Biofactors (2012); **38** (2): 114-122

Brown B.M., Peiffer J.J., Sohrabi H.R., Mondal A., Gupta V.B., Rainey-Smith S.R., Taddei K., Burnham S., Ellis K.A., Szoek C., Masters C.L., Ames D., Rowe C.C.,

Martins R.N., AIBL research group (2012): "Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly" Translational Psychiatry (2012); 2:e191

Buchman A.S., Boyle P.A., Wilson R.S., Fleischman D.A., Leurgans S., Bennet D.A. (2009): „Association between late-life social activity and motor decline in older adults“ Arch Intern Med. (2009); **169** (12): 1139-1146

Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L., Shah R.C., Wilson R.S., Bennett D.A. (2012): "Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults" Neurology (2012); **78**: 1323-1329

Bull C.F., Beetstra-Hill S., Benassi-Evans B.J., Crott J.W., Kimura M., Teo T., Wu J., Fenech M.F. (2011): "Application and adaptation of the in vivo micronucleus assay for the assessment of nutritional requirements of cell for DNA damage prevention" Mutagenesis (2011); **26** (1): 193-197

Ceppi M., Gallo F., Bonassi S. (2011): "Study design and statistical analysis of data in human population studies with the micronucleus assay" Mutagenesis (2011); **26** (1): 247-252

Coli Giuseppe (2013): "To prevent the osteoporosis playing in advance" Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2013; **10** (2): 83-85

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

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

Dhillon V.S., Thomas P., Iarmarcovai G., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Fenech M (2001): "Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes" Mutagenesis (2011); **26** (1): 33-42

Elmadfa I., (2004): „Ernährungslehre“ Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co., S. 13, 50

Elmadfa I., Leitzmann C. (2004): „Ernährung des Menschen“ 4. Auflage, Verlag Eugen Ulmer Stuttgart (2004): S. 496ff

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

Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. (2011): "Exercise training increase size of hippocampus and improves memory" PNAS (2011); **108** (7): 3017-3022

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

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

Fenech M. (2010): „Nutriomes and nutrient arrays – the key to personalized nutrition for DNA damage prevention and cancer growth control" Fenech Genome Integrity (2010); **1**:11

Fenech M., Bonassi S. (2011): "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

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

Firląg M., Kamaszewski M., Gaca K., Bałasińska B.: „Age-related changes in the central nervous system in selected domestic mammals and Primates" Postepy Hig Med Dosw (online), 2013; **67**: 269-275

Forte R., Boreham C.A.G., Leite J.C., De Vito G., Brennan L., Gibney E.R., Pesce C. (2013): "Enhancing cognitive functioning in the elderly: multicomponent vs. resistance training" Clinical Interventions in Aging (2013); **8**: 19-27

Heddle J.A., Fenech M., Hayashi M., MacGregor J.T (2011): "Reflections on the development of micronucleus assays" Mutagenesis (2011); **26** (1): 3-10

Heseker H. (2012): "Die letzte Lebensphase. Zur Physiologie und Psychologie der Ernährung von Hochbetagten"

Hooghiemstra A.M., Eggermont L.H.P., Scheltens P., van der Flier W.M., Bakker J., de Greff M.H.G., Koppe P.A., Scherder E.J.A. (2012): „Study protocol: EXERcise and cognition in sedentary adults with early-onset dementia (EXERCISE-ONE)" BMC Neurology (2012); **12**: 75

Hunter J.M., Kwan J., Malek-Ahmadi M., Maarouf C.L., Kokjohn T.A., Belden C., Sabbagh M.N., Beach T.G., Roher A.E. (2012): „Morphological and pathological evolution of the brain microcirculation in aging and alzheimers's disease" PloS ONE (2012); **7** (5):e36893

Lal A., Ames B.N. (2011): „Association of chromosome damage detected as micronuclei with hematological diseases and micronutrient status" Mutagenesis (2001); **26** (1): 57-62

Lang T., Streeper T., Cawthon P., Baldwin K., Taaffe D.R., Harris T.B. (2010): "Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment" Osteoporos Int (2010) **21**: 543-559

Mattson M.P., Chan S.L., Duan W. (2002): „Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior" Physiol Rev (2002); **82**: 637-372

Migliore L., Coppedè F., Fenech M., Thomas P. (2011): "Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases" Mutagenesis 2011 **26** (1): 85-92

Milošević-Djordjević O., Grujičić D., Vasković Ž., Marinković D. (2010): "High micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of untreated cancer patients irrespective of gender, smoking and cancer sites" Tohoku J. Exp. Med. (2010); **220**: 115-120

Mitchell B. D., Streeten E. A. (2013): "Clinical impact of recent genetic discoveries in osteoporosis" The Application of Clinical Genetics (2013); **6**: 75-85

Mora F. (2013): "Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle" Dialogues in Clinical Neuroscience (2013); **15** (1)

Narici M.V., Maffull N. (2010): "Sarcopenia: Characteristics, mechanisms and

functional significance.” British Medical Bulletin 2010; **95**: 139-159

Nelson P.T., Alafuzoff I., Bigio E.H., Bouras C., Braak H., Cairns N.J., Castellani R.J., Crain B.J., Davies P., Del Tedici K., Duyckaerts C., Frosch M.P., Haroutunian C., Hof P.R., Hulette C.M., Hyman B.T., Iwatsubo T., Jellinger K.A., Jicha G.A., Kövari E., Kukull W.A., Leverenz J.B., Love S., Mackenzie I.R., Mann D.M., Masliah E., McKee A.C., Montine T.J., Morris J.C., Schneider J.A., Sonnen J.A., Thal D.R., Trojanowski J.Q., Troncoso J.C., Wisniewski T., Woltjer R.L., Beach T.G. (2012): “Correlation of Alzheimer Disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature” J Neuropathol Exp Neurol. (2012); **71** (5): 362-381

Nilsson A., Radeborg K., Salo I., Björck I. (2012): “Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross over study” Nutrition Journal (2012); **11**: 99

Österberg T., Tsuga K., Rothenberg E., Carlsson G.E., Steen B. (2002): “Masticatory ability in 80-year old subjects and its relation to intake of energy, nutrients and food items.” Gerodontology Association 2002; **19** (2): 95-101

Oswald W.D. (1998): „Gedächtnistraining – Ein Programm für Seniorengruppen“ Hogrefe, Göttingen (1998)

Oswald W.D., Gunzelmann T., Rupprecht R., Hagen B. (2006): “Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective” Eur J Ageing (2006); **3**: 179-192

Palavra N.C., Naismith S.L., Lewis S.J.G. (2013): “Mild cognitive impairment in Parkinson’s Disease: A Review of current concepts” Neurology Research International (2013); Article ID 576091, 8 pages

Povova J., Ambroz P., Bar M., Pavukova V., Sery O., Tomaskova H., Janout V. (2012): “Epidemiological of and risk factors for Alzheimer’s disease: A review” Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czeck Repub.(2012); **156** (2): 108-114

Prolla T.A., Mattson M.P. (2001): “Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction” TINS (2001); **24** (11): 21-31

Qui C., Bäckman L., Winblad B., Agüero-Torres H., Fratiglioni L. (2001): “The

influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen project" Arch Neurol (2001); **58**: 2034-2039

Ribarič S. (2012): "Diet an Aging" Oxidative Medicine and cellular Longevity 2012

Roberts S.B. (1996): "Energy requirements of older individuals" Eur. J. Clin. Nutr. (1996); **50** (1): 112-118

Schloffer H., Prang E., Frick-Salzmann A (2010): „Gedächtnistraining – theoretische und praktische Grundlagen“ Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010

Sen A., Gider P., Cacalieri M., Freudenberger P., Farzi A., Schallert M., Reichmann F., Watzinger N., Zweiker R., Schmidt R., Schmidt H. (2012): "Association of cardiorespiratory fitness and morphological brain changes in the elderly: results of the Austrian Stroke Prevention Study" Neurodegenerative Dis (2012); **10**: 135-137

Sheinerman K.S., Tsivinsky V.G., Crawford F., Mullan M.J., Abdullah L., Umansky S.R. (2012): "Plasma micro RNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment" Aging 2012; **4** (9)

Speit G., Zeller J., Neuss S (2011): "The in vivo or ex vivo origin of micronuclei measured in human biomonitoring studies" Mutagenesis (2011); **26** (1): 107-110

Stopper H., Treutlein A.-T., Bahner U., Schupp N., Schmid U., Brink A., Perna A., Heidland A. (2008): „Reduction of the genomic damage level in haemodialysis patients by folic acid and vitamin B12 supplementation" Nephrology Dialysis Transplantation (2008); **23**: 3272-3279

Suzuki T., Shimada H., Makizako H., Doi T., Yoshida D., Ito K., Shimokata H., Washimi Y., Endo H., Kato T. (2013): "A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment" Plos One (2013); **8** (4)

Suzuki T., Shimada H., Makizako H., Doi T., Yoshida D., Tsutsumimoto K., Anan Y., Uemura K., Lee S., Park H. (2012): "Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial" BMC Neurology (2012); **12** (128)

Taaffe D.R. (2006): "Sarcopenia - exercise as a treatment strategy" Clinical Practice (2006); **35** (3)

Tang B.M.P., Eslick G.D., Nowson C. et al.: "Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis" Lancet (2007); **370**: 657-666

Thomas P., Umegaki K., Fenech M. (2003): „Nucleoplasmic bridges are a sensitive measure of chromosome rearrangement in the cytokinesis-block micronucleus assay“ Mutagenesis (2003); **18** (2):187-194

Thomas P., Wu J., Dhillon V., Fenech M. (2011): „Effect of dietary intervention on human micronucleus frequency in lymphocytes and buccal cells“ Mutagenesis (2011); **26** (1): 69-76

Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J., Hall C.B., Derby C.A., Kuslansky G., Ambrose A.F., Sliwinski M., Buschke H. (2003): "Leisure Activities and the risk of dementia in the elderly" N Engl J Med (2003); **348** (25)

von Hippel W. (2007): "Aging, executive functioning, and social control" Association for Psychological Science (2007); **16** (5)

Wagner K.H., Reichhold S., Neubauer O. (2011): „Impact of endurance and ultraendurance exercise on DNA damage“ Annals of the New York Academy of Sciences (2011); **1229**: 115-123

Wang H.-X., Karp A., Winblad B., Fratiglioni L. (2002): „Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen Project“ Am J Epidemiol (2002); **155** (12)

Wang H.-X., Karp A., Winblad B., Fratiglioni L. (2002): „Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen Project“ Am J Epidemiol (2002); **155** (12)

Young R.J. (1979): "The effect of regular exercise on cognitive functioning and personality" Brit. J. Sports Med. (1979); **13**: 110-117

11. Internetquellen

- Anonym: Lebenserwartung für ausgewählte Altersjahre 1868/71 bis 2000/02, 1951 bis 2012; Internet:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_masszahlen/sterbetaeln/ (Stand 21.09.2013)
- Anonym: „Risiko Pflegebedürftigkeit muss solidarisch abgesichert werden“; Internet: [http://www.caritas-wien.at/index.php?id=1056&tx_ttnews\[arc\]=1&tx_ttnews\[backPid\]=1057&tx_ttnews\[pL\]=2591999&tx_ttnews\[pS\]=1346450400&tx_ttnews\[tt_news\]=6062&cHash=b0fabaeda991912f73079eb460ae908d](http://www.caritas-wien.at/index.php?id=1056&tx_ttnews[arc]=1&tx_ttnews[backPid]=1057&tx_ttnews[pL]=2591999&tx_ttnews[pS]=1346450400&tx_ttnews[tt_news]=6062&cHash=b0fabaeda991912f73079eb460ae908d) (Stand 21.09.2013)
- Anonym: <http://www.nutricia.at/produkte/ernaehrung-im-alter-und-bei-krankheit/sortiment/fortifit> (Stand 05.10.2013)
- Anonym: http://www.dioezese-linz.at/redsys/index.php?page_new=10351 (Stand 04.11.2013)
- Anonym: <http://www.memoverlag.de/page13/page63/> (Stand 04.11.2013)

12. Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Evelyn Bacher, Bakk.rer.nat.
Lerchenfelder Gürtel 16/23, 1070 Wien
österreichische Staatsangehörigkeit

Schulische Angaben:

1994 – 1998: Volksschule in Obdach (Stmk)
1998 – 2002: Hauptschule in Obdach (Stmk)
2002 – 2007: Handelsakademie Judenburg (Stmk)
Mai 2007: Reifeprüfung an der Handelsakademie Judenburg
2007 – 2012: Bakkalaureatsstudium Ernährungswissenschaft
seit 2012: Masterstudium „molekulare Ernährung“
04.-10.2013: praktische Masterarbeit im Rahmen der Plattform
„Active Ageing“ im Zellkulturlabor

Praktika:

- 09.2007-10.2011: Teilzeitkraft im Verkauf bei Weltbild (Wien)
- 16.11.-21.12.2011: Praktikum im AKH Wien
- Februar 2012: Praktikum bei Kilocoach
- 04.-06.2012: Praktikum bei der MA 38
(Lebensmitteluntersuchungsanstalt Wien)
- 08.2012-02.2013: Praktikum bei REWE International im
Qualitätsmanagement (Fleisch Feinkost)
- seit 08.2013: Praktikum bei REWE International im
Qualitätsmanagement (Fleisch Feinkost)

Sprachkenntnisse:

- gute Kenntnisse in Englisch
- Grundkenntnisse in Französisch

Sonstiges:

- gute MS-Office-Kenntnisse
- Assessment Center mit sehr gutem Erfolg abgeschlossen