



MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

Spezifischer Einfluss genetischer Varianten in den Genen ACE, ACTN, MSTN, CNTF, IGF-I und IL-15 auf Muskelkraft und –funktion im Alter mit spezieller Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Krafttrainingsresponse.

Verfasserin

Mag. phil. Elisabeth Sykora, Bakk. rer. nat.

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaft (Mag. rer. nat.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuerin:

Ass.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Barbara Wessner

Zusammenfassung

Einleitung: Sarkopenie ist ein altersbedingter Verlust der Muskelmasse und –funktion und wird als Gesundheitsproblem angesehen. Genetische Faktoren können altersbezogene Veränderungen der Skelettmuskulatur beeinflussen. Krafttraining ist laut derzeitigem Stand die effektivste Methode, dem Muskelabbau und somit der Sarkopenie entgegenzuwirken.

Ziele der Arbeit: In Form eines systematischen Reviews wird der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und Sarkopenie, sowie die Auswirkungen der Polymorphismen ACE I/D, ACTN R577X, MSTN K153R, CNTF 1357 G zu A, der Variante im IGF-I und jener im IL-15 Rezeptor- α Gen auf die Response auf ein Krafttraining nach derzeitigem Forschungsstand präsentiert.

Methode: Die Arbeit ist hermeneutisch verfasst und beschäftigt sich mit den bisherigen Forschungsergebnissen. Die Suche nach geeigneten Studien fand ausschließlich über die elektronische Literaturdatenbank PubMed statt.

Ergebnisse: Die Präsenz des D Allels im ACE I/D Polymorphismus wird einer gesteigerten Ausprägung des Muskelphänotyps zugeschrieben. Bei den Frauen mit dem R Allel im ACTN3 R577X Polymorphismus konnten in den ausgewählten Studien positive Auswirkungen auf die Muskelkraft nachgewiesen werden. Frauen mit der AA Variante im CNTF 1357 G zu A Polymorphismus bauten mehr Kraft auf als jene mit dem GG und GA Genotyp. Bezüglich des MSTN K153R Polymorphismus' scheint nur der weibliche RR Genotyp negative Auswirkungen auf den Phänotypen zu haben. Die Präsenz des 192 Allels im IGF-I Polymorphismus wirkte sich positiv auf die Entwicklung der Muskulatur aus. Der PstI C zu A Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen zeigte positive Effekte auf den Muskelphänotypen.

Conclusio: Noch liegen keine einheitlichen Ergebnisse vor, daher sind lediglich Tendenzen zu beobachten. Dem altersbedingten Muskelabbau kann entgegengesteuert werden, allerdings bedarf es noch viel Forschungsarbeit, um zu eindeutigen Ergebnissen zu kommen und um effektive Behandlungen gegen Sarkopenie anbieten zu können.

Schlüsselwörter: altersbedingter Muskelabbau, Sarkopenie, genetische Varianten, Polymorphismen, Krafttraining

Abstract

Introduction: Sarcopenia is an age-related loss of muscle mass and function and it is defined as a health problem. Genetic factors can influence age-related changes of skeletal muscle. According to recent research, strength training seems to be the most effective method to counteract sarcopenia.

Aims of the study: The aim is to demonstrate both the correlation between genetic variants and sarcopenia and the effects of the polymorphisms ACE I/D, ACTN R577X, MSTN K153R, CNTF 1357 G to A, the variant in IGF-I and in the IL-15 receptor- α gene on the response to a strength training, according to the current state of research.

Method: This is a hermeneutic research paper which analyses previous results of research studies. The research is based only on PubMed, an electronic database.

Results: The presence of the D allele in the ACE I/D polymorphism results in an increased muscle phenotype. As selected studies proved, women with the R allele in the ACTN3 R577X polymorphism showed positive effects on muscle strength. Women who had the AA variant in the CNTF 1357 G to A polymorphism developed more strength than those with the GG and GA genotype. As to the MSTN K153R polymorphism, only the female RR genotype seems to have negative effects on the muscle phenotype. The presence of the 192 Allel in the IGF-I polymorphism had positive effects on the development of the muscles. The PstI C to A polymorphism, which is to be found in the exon 7 of the IL-15 receptor- α gene, had positive effects on the muscle phenotype.

Conclusion: Consistent results have not been found yet, so we can only observe tendencies. Muscle loss can be counteracted, but further research is needed to obtain clear results that make effective treatment of sarcopenia possible.

Keywords: age-related loss of skeletal muscle, sarcopenia, genetic variants, polymorphisms, strength training

Abkürzungsverzeichnis

1 WH _{max}	Ein-Wiederholungs-Maximum
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ACSM	American College of Sports Medicine
ACTN	Actinin
AHA	American Heart Association
ASM	Appendicular Skeletal Mass
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
BMR	Basal Metabolic Rate (Grundumsatz)
CNTF	Ziliar Neurotropher Faktor
CT	Computertomografie
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DNA	Desoxiribonukleinsäure
HGMD	Human Gene Mutation Database
IGF	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IL	Interleukin
MRT	Magnetresonanztomografie
MSTN	Myostatin
RDA	Recommended Dietary Allowance
RNA	Ribonukleinsäure
SNP	Single nucleotide polymorphisms (Einzelnukleotid-Polymorphismen)
SPPB	Short Physical Performance Battery
STR	aneinandergefügte Wiederholungen von kurzen DNA-Sequenzen
VNTR	aneinandergefügte Wiederholungen von bestimmten DNA-Sequenzen
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	6
2. Theoretischer Hintergrund	7
2.1 Sarkopenie	7
2.1.1 Definition von Sarkopenie.....	7
2.1.2 Prävalenz von Sarkopenie	9
2.1.3 Diagnostik von Sarkopenie	10
2.1.4 Sarkopenische Adipositas.....	14
2.1.5 Ursachen und Folgen der Sarkopenie	14
2.1.6 Prävention von Sarkopenie.....	16
2.1.7 Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Sarkopenie	18
3. Genetische Varianten.....	21
3.1 Angiotensin Konversionsenzym und der AEC I/D Polymorphismus	23
3.2 Actinin und der ACTN3 R577X Polymorphismus.....	24
3.3 Myostatin und der Myostatin K153R Polymorphismus	24
3.4 Ziliar neurotropher Faktor und der CNTF 1357 G zu A Polymorphismus	25
3.5 Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I und der IGF-I 192 Cytosin Adenin Wiederholungspolymorphismus.....	26
3.6 Interleukin 15 und der Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen.....	28
3.7 Genetischer Einfluss auf Sarkopenie	30
4. Ziele der Arbeit	32
5. Fragestellung	33
6. Methodik	34
6.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien.....	34
6.2 Suchstrategie.....	35
6.3 Suchresultate.....	36
7. Literaturdarstellung.....	40
7.1 Zusammenfassung der Studien	40
7.2 Auswirkungen von Polymorphismen auf Sarkopenie	45
7.1.1 AEC I/D Polymorphismus.....	45
7.1.2 ACTN3 R577X Polymorphismus.....	46
7.1.3 Myostatin K153R Polymorphismus	48

7.1.4 CNTF 1357 G zu A Polymorphismus	49
7.3 Auswirkungen von Krafttraining als Response auf die Varianten	50
7.3.1 Auswirkungen vom AEC I/D Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining	50
7.3.2 Auswirkungen vom ACTN3 R577X Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining	56
7.3.3 Auswirkungen vom Myostatin K153R Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining	58
7.3.4 Auswirkungen vom CNTF 1357 G zu A Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining	60
7.3.5 Auswirkungen vom Polymorphismus im insulinähnlichen Wachstumsfaktor I auf die Response auf ein Krafttraining	62
7.3.6 Auswirkungen vom Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen auf die Response auf ein Krafttraining	64
8. Diskussion	66
8.1 allgemeine Diskussion	66
8.2 Effekte von Polymorphismen auf Sarkopenie	67
8.3 Effekte von genetischen Varianten auf die Response auf ein Krafttraining.....	68
9. Conclusio	73
10. Literaturverzeichnis.....	75
10.1 Artikel.....	75
10.2 Bücher.....	80
11. Lebenslauf.....	81
12. Erklärung der eigenständigen Verfassung	83

1. Vorwort

Muskelabbau im Alter ist eines der Themen, das mich in meiner Studienzeit begleitet und interessiert hat. Zu dem Thema Sarkopenie bin ich durch mein Forschungspraktikum gekommen. Ich wollte nun der Ursache auf den Grund gehen: Warum baut der Mensch im Alter Muskelmasse ab? Sind die Gene dafür verantwortlich oder vielleicht liegt es am Lebensstil? Kann man dem Abbau entgegensteuern? Und wenn ja, wie?

Das Thema Muskelabbau im Alter ist von gesellschaftlicher Relevanz. Es betrifft nicht nur einzelne Personen, sondern nahezu alle Menschen ab einem gewissen Alter. In der Forschung wird daran gearbeitet, eine geeignete Behandlung gegen Sarkopenie zu entwickeln, aber zum derzeitigen Stand sind die Ergebnisse noch nicht eindeutig.

In meiner Arbeit wird der theoretische Hintergrund zu Sarkopenie erläutert und ausgewählte genetische Varianten werden behandelt. Der Hauptteil der Arbeit ist die Darstellung der Forschungsliteratur und die Zusammenfassung der relevanten Studien. Hier werden einerseits die möglichen Auswirkungen von Polymorphismen auf Sarkopenie und andererseits die Auswirkungen von genetischen Varianten auf die Response auf ein Krafttraining behandelt.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Sarkopenie

2.1.1 Definition von Sarkopenie

Sarkopenie wird als Gesundheitsproblem für ältere Menschen angesehen, welches mit einem Abfall der Muskelmasse einher geht. (St-Amand et al., 2001) Auch Burks et al. (2011) sehen Sarkopenie als ein großes öffentliches Gesundheitsproblem, das 25% der Menschen unter 70 Jahren und 40% der Menschen über 80 Jahren beeinträchtigt. Aufgrund der Verminderung der Muskelmasse kommt es zu Einschränkungen der körperlichen Aktivität, dabei sind das Sturzrisiko, sowie die Wahrscheinlichkeit eines Knochenbruchs erhöht. Dazu kommt, dass nach einem Unfall die Rehabilitation oft lange dauert, was zu einer verlängerten Ruhigstellung und somit zu einer Muskelatrophie aufgrund Nichtbenützens der Muskulatur führt. So erhöht sich die Rehabilitationszeit der Betroffenen, was Sarkopenie begünstigt. Eine genaue und international anerkannte Definition von Sarkopenie gibt es jedoch bislang nicht, der bisherigen Forschung in dem Gebiet sind allerdings einige ähnliche Definitionen zu entnehmen. Sarkopenie wird als ein kontinuierlicher und allgegenwärtiger Prozess beschrieben, der Auswirkungen auf die Skelettmuskelmasse und deren Funktion hat. (Scott et al., 2011) Laut Greenlund & Nair (2003) versteht man unter Sarkopenie den Verlust an Muskelmasse, -kraft und -ausdauer. Die Krankheit tritt zu einem bestimmten Prozentsatz als Konsequenz des Alterns auf, kann jedoch durch verschiedene Faktoren, wie Inaktivität, schlechte Ernährung und chronische Krankheiten beschleunigt werden. (Greenlund & Nair, 2003) Seit 1989 gibt es verschiedene Definitionen von Sarkopenie, wobei Irwin Rosenberg den Anfang machte. Er bezog sich auf den altersbezogenen Rückgang der Muskelmasse bei älteren Menschen. Eine derzeitige Definition von Sarkopenie beinhaltet den Verlust von Muskelkraft und funktioneller Qualität zusätzlich zum Verlust an Muskelproteinmasse. (Rolland & Vellas, 2010) Rosenberg (1997) war an der Namensgebung des Phänomens beteiligt. Er meinte, dass der Name aus dem Griechischen kommen sollte und dass es entweder „sarcomalacia“ oder „sarcopenia“ benannt werden sollte. Das folgende Zitat macht deutlich, dass die Bedeutung des Begriffs damals dennoch nicht gänzlich geklärt war.

What is sarcopenia? Is it an age-related loss of muscle mass and function, or a disease, or a process of normative aging? (Rosenberg, 1997, S.990)

Rosenberg und Evans waren in die Forschung über Sarkopenie von Anfang an involviert. So wie damals, ist heute noch immer unklar, ab welchem Stadium der Muskelverlust als

Sarkopenie bezeichnet wird bzw. ab wann man von Krankheit spricht. Ein Ansatz lautet, dass es sich um Sarkopenie erst dann handelt, wenn aufgrund des Muskelverlusts und deren Folgen Beeinträchtigungen herbeigeführt werden. (Rosenberg, 1997) Vor dem Jahr 1995 wurde angenommen, dass die Veränderungen der Körperkomposition eine unvermeidliche Konsequenz des Alterungsprozesses seien. Evans (1995) definierte Sarkopenie folgendermaßen:

„In this paper, sarcopenia is defined as the age-related loss in skeletal muscle mass. Sarco refers to "flesh" and penia is the reduction in amount or need. While it is clear that the "quality" of muscle changes with advancing age, with decreases in oxidative enzyme, insulin sensitivity, and alterations in contractile properties, in the present article, sarcopenia will refer only to loss of muscle mass.” (Evans, 1995, S.5)

Demnach beschreibt Sarkopenie vorrangig den altersbezogenen Verlust der Skelettmuskelmasse. „Sarco“ bedeutet Fleisch bzw. Haut und „penia“ bezieht sich auf die Reduktion der Menge bzw. des Bedarfs. Auch Baumgartner (1998) setzte sich mit dem Thema Sarkopenie auseinander, wie folgende Zitate beweisen.

“Sarcopenia was defined as appendicular skeletal muscle mass (kg) / height² (m²) being less than two standard deviations below the mean of a young reference group.” (Baumgartner, 1998, S.755)

“Thus, "sarcopenia" translates loosely as "deficiency of muscle," and this term is now used to refer specifically to the gradual loss of skeletal muscle mass and strength that occurs with advancing age.“ (Baumgartner, 1998, S.755)

Er kam zu dem Schluss, dass es sich um ein Defizit an Muskelmasse handle und dass dieser Begriff verwendet werde, um sich auf den graduellen altersbezogenen Verlust von Skelettmuskelmasse und Muskelkraft zu beziehen. Außerdem definierte er Sarkopenie als Verhältnis der sogenannten „appendicular skeletal mass“ (ASM), der Masse der vier Gliedmaßen, zur Körperhöhe zum Quadrat. (Baumgartner, 1998)

Neuere Definitionen sind aus Cederholm et al. (2011), Fielding et al. (2011) und Cruz-Jentoft et al. (2010), zu entnehmen. Das folgende Zitat erklärt den aktuellen Stand.

“Sarcopenia is a syndrome characterised by progressive and generalised loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death.” (Cruz-Jentoft et al., 2010, S.413)

Sarkopenie betrifft vorwiegend die ältere Generation. Die Erkrankung repräsentiert einen beeinträchtigten Gesundheitsstatus mit großen persönlichen Einschränkungen, die Mobilität, das Fallrisiko in Verbindung mit Knochenbrüchen, die Fähigkeit den eigenen Lebensalltag zu

bewältigen, das Gebrechen und den Verlust der Unabhängigkeit betreffend. Außerdem ist das Sterberisiko erhöht. (Cruz-Jentoft et al., 2010) Auch laut Cederholm et al. (2011) ist Sarkopenie nicht nur, aber überwiegend ein altersbezogener Zustand, definiert durch reduzierte Muskelmasse und Beeinträchtigung der Muskelfunktion. Faktoren, die zu dieser Erkrankung führen, sind der Alterungsprozess, chronische Krankheiten, körperliche Inaktivität und schlechte Ernährung. Fielding et al. (2011) definieren Sarkopenie als den altersbezogenen Verlust der Muskelmasse und deren Funktion. Als Gründe nennen sie mehrere Faktoren, wie Ruhigstellung der Muskulatur, veränderte endokrine Funktionen, chronische Krankheiten, Entzündungen, Insulinresistenz und ernährungsbedingte Defizite.

Morley et al. (2011), Van Kan et al. (2011) und Visser (2009) berichten, dass an einer aktuellen und einheitlichen Definition von Sarkopenie gearbeitet wird. Im Dezember 2010 hat die "Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders" den Begriff „Sarcopenia with limited mobility“, sprich Sarkopenie mit limitierter Mobilität, geformt. Dieser bezieht sich auf therapeutische Interventionen. Die Definition lautet folgendermaßen:

Sarcopenia with limited mobility is defined as a "person with muscle loss whose walking speed is equal to or less than 1 m/s or who walks less than 400m during a 6 minute walk. The person should have a lean appendicular mass corrected for height squared of more than 2 standard deviations below that of healthy persons 20 to 30 years of age of the same ethnic group. The limitation in mobility should not be attributable to the direct effect of a specific disease such as peripheral vascular disease with intermittent claudication, or central or peripheral nervous system disorders, or congenital or infectious muscle diseases, pain dementia or cachexia. (Van Kan et al., 2011, S.836)

2.1.2 Prävalenz von Sarkopenie

Laut Baumgartner (1998) leiden etwa 15% der Menschen unter 65 Jahren und 50% der Menschen über 80 an Sarkopenie. Burks et al. (2011) sprechen von etwa 25% aller Menschen unter 70 Jahren und 40% aller Menschen ab 80 Jahren. Marcus et al. (2012) unterscheiden die absolute von der relativen Sarkopenie. Bei der absoluten Sarkopenie handelt es sich um das Verhältnis der „appendicular skeletal mass“ (ASM), der Summe der reinen Muskelmasse der vier Extremitäten, zur Körperhöhe zum Quadrat, sprich ASM/ht^2 . Die relative Sarkopenie wird auf das eigene Körpergewicht bezogen, d.h. ASM/kg . Die Prävalenz der absoluten Sarkopenie betrug in ihrer Studie von insgesamt 100 Frauen und 102 Männern, die über 64 Jahr alt waren, 29,4% bei den Männern und 28,0% bei den Frauen. Die Prävalenz der

relativen Sarkopenie war 42,2% bei den Männern und 34,0% bei den Frauen. (Marcus et al., 2012)

2.1.3 Diagnostik von Sarkopenie

Für die Diagnostik von Sarkopenie gibt es noch keine klaren Bestimmungen. (Witham et al., 2008) Laut „European Working Group on Sarcopenia in Older People“ wird sowohl eine niedrige Muskelmasse, als auch eine geringe Muskelfunktion, sowie eine verringerte Muskelleistung zur Diagnose von Sarkopenie herangezogen. (Garatachea & Lucía, 2011). Außerdem belegt Rosenberg (1997), dass anhand der Kreatininausscheidung die Muskelmasse ermittelt werden kann, wie die folgende Grafik, Abbildung 1, zeigt. Die Abkürzung BMR steht hier für die basale Stoffwechselrate bzw. den Grundumsatz. Das ist jene Menge an Energie, die ein Körper pro Tag in Ruhe verbraucht.

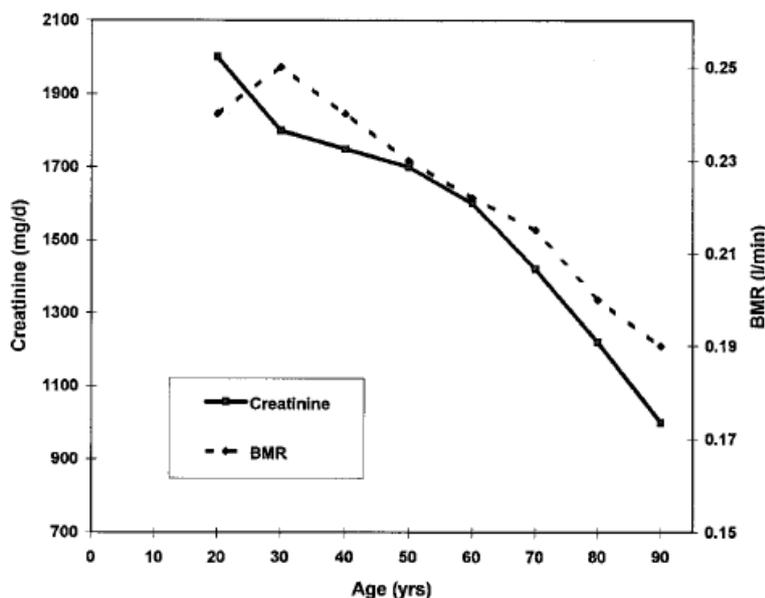
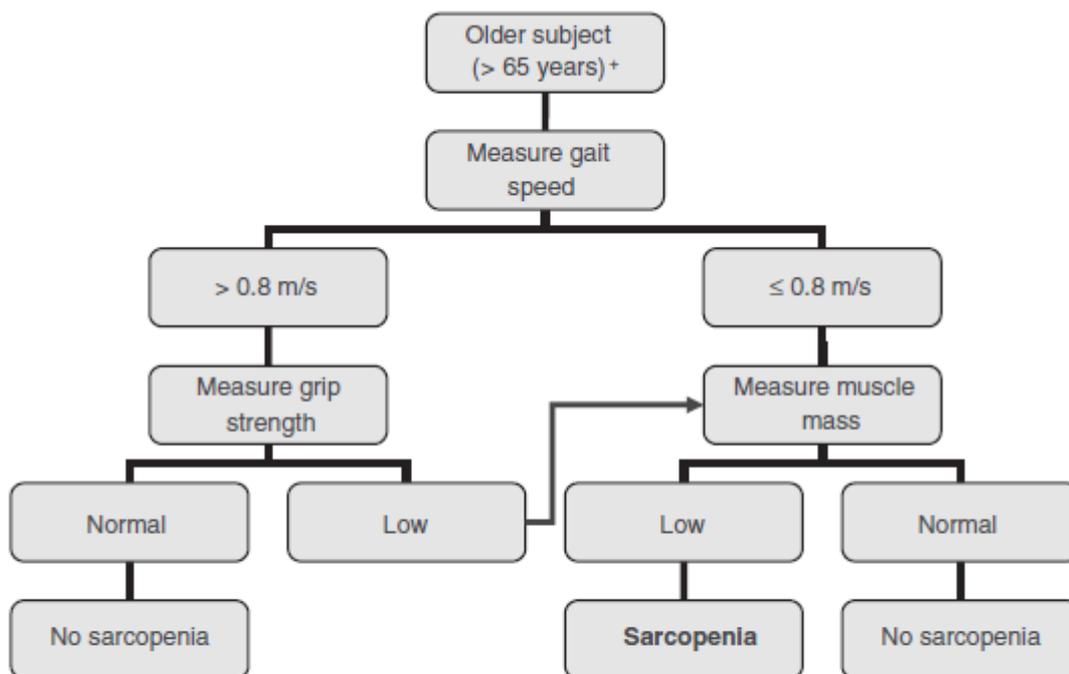


Abb.1: Kreatininausscheidung als Messparameter der Muskelmasse (Rosenberg, 1997, S.991)

Da noch keine einheitliche Definition von Sarkopenie existiert, kann die Diagnose je nach Untersucher unterschiedlich ausfallen. Auch das Ermitteln der Veränderungen in der Muskelmasse und Muskelfunktion älterer Personen erfolgt nicht nach klar vorgegebenen Bestimmungen. Laut den Nachforschungen von Burton & Sumukadas (2010) fehlt es an

standardisierten diagnostischen Kriterien. Um die Veränderungen in der Muskelmasse zu bestimmen, wurden bislang verschiedene Methoden eingesetzt. Dazu gehören der Computer Tomografie-Scan (CT), der Magnetresonanztomografie-Scan (MRT), die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Messung des Muskelumfangs und die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) zur Bestimmung der Muskelmasse. Zur Ermittlung der Muskelfunktion können ebenso verschiedene Parameter herangezogen werden. (Studenski, 2009). Die „Short Physical Performance Battery“ (SPPB) ist eine Methode zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen. Die Diagnose von Sarkopenie basiert hierbei auf der Ermittlung einer niedrigen Ganggeschwindigkeit, definiert als unter 0,8 m/s, ermittelt am 4-Meter Walking Test, einem Aufstehtest und einem Balancetest (Guralnik et al., 1994). Der Weg zur Bestimmung von Sarkopenie durch Erfassung der Ganggeschwindigkeit wird in Abbildung 2 grafisch dargestellt. Handelt es sich um die Kombination von einer Ganggeschwindigkeit unter 0,8 m/s und niedriger Muskelmasse, liegt Sarkopenie vor. Im Falle, dass nur ein Parameter vorliegt, wird Sarkopenie nicht diagnostiziert.



* Comorbidity and individual circumstances that may explain each finding must be considered

+ This algorithm can also be applied to younger individuals at risk

Abb.2: Bestimmung von Sarkopenie über die Ermittlung der Ganggeschwindigkeit (Cruz-Jentoft et al., 2010, S.420)

Des Weiteren dienen der sechs-Minuten-Gehtest, „Six-Minute Walk Test“, der zeitlich festgelegte Aufsteh- und Gehtest „Timed Up and Go Test“, Fragebögen, wie der „SF-36 Physical functioning“ und die professionelle Bestimmung der Muskelfunktion nach Vladimir Janda (2000) der Diagnostik von Muskelleistung und -funktion und sind somit für die Diagnostik von Sarkopenie von Bedeutung. Mittels sechs-Minuten-Gehtests wird die funktionelle Kapazität gemessen. Der Test ist im eigenen Tempo durchzuführen. Ziel ist, während den sechs Minuten so weit wie möglich zu gehen. Der wichtigste zu messende Parameter ist die finale Gehdistanz. Außerdem können der Erschöpfungszustand und Atembeschwerden beurteilt werden, ebenso wie die arterielle Sauerstoffsituation, die über den Puls erhoben wird. (Enright, 2003) Der Aufsteh- und Gehtest misst jene Zeit in Sekunden, die eine Person benötigt, um von einem Sessel aufzustehen, drei Meter weit zu gehen, umzudrehen, wieder zurück zum Sessel zu kommen und sich zu setzen. Nach einem Testversuch folgen zwei Durchgänge, die zeitlich erfasst werden. Der Mittelwert der beiden Tests wird mit den alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten verglichen. (Jacobs & Fox, 2008)

Der Fragebogen SF-36 wird durch Selbsteinschätzung ausgefüllt. Die Fragen sind über Aktivitäten, die eine Person an einem typischen Tag macht. Folgende Daten werden zur Erhebung der körperlichen Funktion verwendet:

- Aktivitäten höherer Intensität, wie Laufen, schwere Gegenstände heben oder anstrengenden Sport betreiben
- Aktivitäten mittlerer Intensität, wie einen Tisch umstellen, einen Staubsauger schieben, Bowling oder Golf spielen
- Lebensmittel heben und tragen
- Mehrere Treppen hochsteigen
- Eine Treppe hochsteigen
- Beugen, knien oder anhalten
- Mehr als eine Meile gehen
- Um mehrere Blocks gehen
- Um einen Block gehen
- Sich selbst baden und anziehen (Bohannon & DePasquale, 2010)

Die Muskelfunktion kann nach der Methode von Vladimir Janda bestimmt werden.

„Der Muskelfunktionstest ist eine analytische Methode. Sie dient grundsätzlich nur der Kraftbestimmung einzelner Muskelgruppen.“ (Janda, 2000, S.1)

Der Muskelfunktionstest gibt unter anderem Auskunft über die Kraft einzelner Muskeln bzw. über Muskelgruppen, die eine funktionelle Einheit bilden, was für das Diagnostizieren von Sarkopenie von Bedeutung ist. Man unterscheidet folgende sechs Stufen voneinander:

- Stufe 5: volle, bzw. normale Muskelfunktion
- Stufe 4: 75% der normalen Muskelkraft
- Stufe 3: 50% der normalen Muskelkraft
- Stufe 2: 25% der normalen Muskelkraft
- Stufe 1: 10% der normalen Muskelkraft
- Stufe 0: keine Muskelkontraktion möglich (Janda, 2000, S.1 ff.)

2.1.4 Sarkopenische Adipositas

Jene Menschen mit sarkopenischem Übergewicht, charakterisiert durch hohe Fettmasse und geringe Muskelmasse, sind anfälliger für Mobilitätsprobleme und folglich Behinderung als jene, die nur Sarkopenie haben oder nur übergewichtig sind. Daher ist es erforderlich, dass Sarkopenie als ein dynamischer Prozess verstanden wird, wobei die zwei Parameter Körpermagermasse und die körperliche Leistung ermittelt werden sollen. (Burton & Sumukadas, 2010)

Bei Übergewicht handelt es sich meistens um die Zunahme an Fettmasse, ohne parallele Steigerung der Muskelmasse und des Kraftpotentials. Als Konsequenz haben übergewichtige Menschen meistens eine zu geringe Muskelkraft relativ zu ihrer Körpermasse. (Stenholm et al., 2008) Das Übergewicht wird definiert als eine abnormale bzw. beträchtliche Fettansammlung, die die Gesundheit negativ beeinflusst. Laut der “World Health Organization” (WHO) besteht Übergewicht bei einem Body Mass Index (BMI) ab 30 kg/m^2 und um zentrales Übergewicht handelt es sich bei Männern ab einem Bauchumfang über 102 cm bei den Männern und 88 cm bei den Frauen. (WHO, 2000 in: Stenholm et al., 2008)

In der Literatur wird Übergewicht in Kombination mit einer niedrigen Muskelmasse als sarkopenisches Übergewicht bezeichnet. (Stenholm et al., 2008) Baumgartner (2000) definiert sarkopenisches Übergewicht als einen Muskelmasseindex von weniger als zwei Standardabweichungen unter der geschlechtsspezifischen Referenz für junge und gesunde Menschen. Davison et al. (2002) definieren diese Erkrankung, basierend auf dem Kraftpotential, mittels Anthropometer und bioelektrischer Impedanz.

2.1.5 Ursachen und Folgen der Sarkopenie

Viele Faktoren wie ein inaktiver Lebensstil und falsche Ernährung erhöhen die Gefahr, an Sarkopenie zu erkranken. Laut Scott et al. (2011) tragen sowohl Genetik als auch Umweltfaktoren zu einer erhöhten Anfälligkeit zur Entwicklung von Sarkopenie bei. Symptome der Sarkopenie können sich ab der vierten Lebensdekade entwickeln. Veränderungen im Muskel sind unter anderem zurückzuführen auf neuromuskuläre Veränderungen, einschließlich der Reduktion der Muskelfasergröße, der Anzahl an Kontraktionen, sowie der Skelettmuskel-Fett-Infiltration. Neuromuskuläre Veränderungen in Verbindung mit Veränderungen bezüglich Körperfett, Entzündungen, oxidativem Stress, Proteinmetabolismus und endokriner Aktivität tragen zu Sarkopenie bei. (Scott et al., 2011) Die primäre Ursache für Sarkopenie ist laut Burton & Sumukadas (2010) noch nicht identifiziert. Da viele Faktoren in der Entwicklung von Sarkopenie involviert sind, ist der Muskelabbau als ein multifaktorieller Prozess zu sehen und scheint das Ergebnis von sowohl intrinsischen, als auch extrinsischen Faktoren zu sein. (Ryall et al., 2008 in: Scicchitano et al., 2009) Die folgende Abbildung stellt den Mechanismus von Sarkopenie grafisch dar.

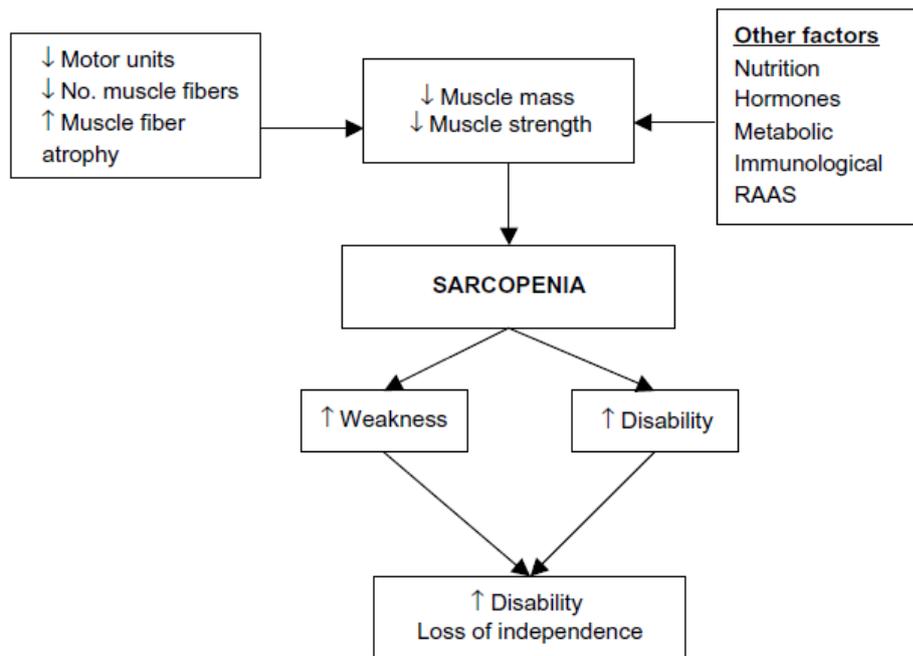


Abb.3: Mechanismus von Sarkopenie (Burton & Sumukadas, 2010, S.218)

Viele Faktoren tragen zur Erkrankung bei, wie Ernährung, Hormone oder das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Gemeinsam mit dem Absinken der Motoneuronen und der Anzahl der Muskelfasern, sowie einem Anstieg der Muskelfaseratrophie. Folglich kommt es zur Reduktion der Muskelmasse und –kraft. Es kommt neben Kraftlosigkeit und Gebrechen zu einer Verminderung der Lebensqualität, der Fähigkeit, ein eigenständiges Leben führen zu können. Es gibt allerdings noch Unklarheiten bezüglich des biologischen Mechanismus’ von Sarkopenie. Beobachtungsstudien haben unter anderem ergeben, dass die Anzahl der Satellitenzellen, die in der Muskelregeneration involviert sind, bei älteren Menschen niedriger sind und daher eine Rolle bei Sarkopenie spielen können. Außerdem werden zirkulierendes Angiotensin II, verminderte IGF-I Levels und Insulinresistenz mit dem Muskelabbau in Verbindung gebracht. All diese Faktoren können zu Sarkopenie führen. Auch chronische Entzündungen und Interleukin-6 im alternden Muskel werden mit Sarkopenie assoziiert. (Schaap et al., 2006 in: Burton & Sumukadas, 2010)

Die Folgen von Muskelverlust auf die Muskelfunktion sind bei Frauen aufgrund ihrer geringeren Muskelmasse geringer als bei Männern. (Greenlund & Nair, 2003) Beeinträchtigt werden durch Muskelverlust die Mobilität der betroffenen Personen, deren Energieaufnahme, Ernährung, unabhängiges Leben und respiratorische Funktionen. (Wanagat et.al., 2001) Scott

et al. (2011) bringen Sarkopenie mit einer reduzierten Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu erledigen und mit einem gesteigerten Sturzrisiko in Verbindung. Eine Folge davon ist der Verlust der Unabhängigkeit. Der altersbezogene Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft führt zu einer verminderten Muskelfunktion und zu Mobilitätseinschränkung bei älteren Menschen. Konsequenzen des Verlusts sind Gebrechen, Krankenhausaufenthalt aufgrund der Erkrankung, Behinderung und schließlich Tod. (Ferrucci et al., 2004 in: Rolland & Vellas, 2010)

2.1.6 Prävention von Sarkopenie

„Prevention of sarcopenia should occur throughout life.“ (Rolland & Vellas, 2010, S.592)

Dieses Zitat belegt, dass die Prävention von Sarkopenie während des gesamten Lebens wichtig ist, nicht erst im höheren Alter von Bedeutung ist. Einerseits wird laut Forschung körperliche Aktivität als Präventionsmaßnahme vor Sarkopenie angegeben, andererseits richtige Ernährung. (Evans, 2004; Taaffe, 2006; Scott et al., 2011)

Laut Rolland & Vellas (2010), basierend auf den Ergebnissen von Friedman et al. (1985) und Ivey et al. (2000), wirkt Krafttraining dem Muskelabbau und somit der Sarkopenie am effektivsten entgegen. Es kann den Verlust an Skelettmuskelmasse begrenzen bzw. die Muskelkraft und die Funktion steigern. Dadurch werden die Muskelproteinsynthese der Myofibrillen, die Muskelmasse sowie Muskelkraft erhöht und der Gebrechlichkeit entgegengewirkt. Das „American College of Sports Medicine“ (ACSM) und die „American Heart Association“ (AHA) empfehlen Krafttraining von 70%-90% des $1WH_{max}$ an zwei oder mehr nicht aufeinanderfolgenden Tagen der Woche. Durch aerobes Training wurden bisher weniger positive Auswirkungen nachgewiesen, jedoch stimuliert es die Muskelproteinsynthese, die Aktivierung der Satellitenzellen und es initiiert einen gesteigerten Bereich an Muskelfasern. Auch ein aktiver Lebensstil soll die funktionellen Effekte von Sarkopenie verhindern. (Raguso et al., 2006 in: Rolland & Vellas, 2010)

Im Alter kommt es zu einer verminderten Reaktion der Muskelproteinsynthese auf einen anabolen Stimulus. Die Rate der Muskelproteinsynthese ist um etwa 30% reduziert. Diese wird direkt von Aminosäuren und der Einnahme essentieller Aminosäuren stimuliert. Proteinsupplementation zeigte in Untersuchungen präventive Effekte auf Sarkopenie. (Chaput et al., 2007 in: Rolland & Vellas, 2010) Viele der älteren Menschen haben eine zu

geringe tägliche Proteineinnahme, was zu einer Reduktion der Körpermagermasse und zu erhöhten funktionellen Schädigungen führt. Die „Recommended Dietary Allowance“ (RDA) für den Proteinbedarf eines Erwachsenen liegt bei 0,8g/kg/Tag. (Houston et al., 2008 in: Burton & Sumukadas, 2010) Die Nachforschungen von Breen & Phillips (2011) ergeben eine Empfehlung der Aufnahme von 20g bis 30g qualitativ hochwertigen Proteinen pro Mahlzeit. Diese Menge sei wichtig, damit der Körper ausreichend essentielle Aminosäuren bereitstellen kann. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob eine Proteinsupplementierung allein die Muskelmasse und Muskelkraft steigern kann oder nur in Abhängigkeit mit Training. (Borst, 2004 in: Rolland & Vellas, 2010) Die bisherige Forschung hat ergeben, dass eine gesteigerte tägliche Proteineinnahme von bis zu 1,6g Protein pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag die hypertrophe Antwort auf Krafttraining verbessern kann. Eine Protein-Supplementation kann zu einem Gewinn an Muskelkraft und Muskelmasse führen. Laut Campbell et al. (2001, in: Evans, 2004) sollte die tägliche Proteinzufuhr speziell bei Älteren von 0,8 auf 1,6g pro Kilogramm Körpergewicht erhöht werden. Eine inadäquate Proteineinnahme kann zu einem beschleunigten Verlust an Muskelmasse bei Älteren führen. Ältere Menschen sollten daher qualitätsvolle Proteine zu sich nehmen, wie Eier, Fleisch mit niedrigem Fettgehalt und Fisch. (Roberts et al., 1992 in: Evans, 2004) Außerdem sollen die Omega-3 Fettsäuren präventive Wirkung haben, weil sie den altersbezogenen anabolen Widerstand vermindern. Sie haben wesentliche Eigenschaften der anabolen Muskelproteine. Die Nachforschungen von Breen & Phillips (2011) haben allerdings ergeben, dass eine Supplementierung von Omega-3 Fettsäuren alleine nicht ausreichend ist, um die anabole Antwort zu fördern.

Die Studie von Marzetti et al. (2009) zeigte, dass jene Ratten mit kalorienreduzierter Ernährung keine Sarkopenie durchlebten, verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Nahrungseinschränkungen. Untersucht wurden insgesamt 72 männliche Ratten im Alter von 8, 18, 29 und 37 Monaten. In jeder Altersgruppe wurden neun Tiere nach Belieben gefüttert und bei neun Tieren wurde die Kalorienzufuhr um 40% erniedrigt. Ermittelt wurde das Gewicht des Gastrocnemius Muskels. Das Körpergewicht der Tiere ohne Kalorienreduktion nahm zu, während das der anderen konstant blieb. Analysiert wurden die Expression der Proteinlevels des Gastrocnemius' und die Genexpression des Interleukin-15, um die Effekte der Ernährung in Bezug auf das Alter zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Aufrechterhalten der IL-15 Levels, bewirkt durch die beschränkte Nahrungsaufnahme, bei den Ratten mit Kalorienreduktion einen positiven Einfluss auf die Skelettmuskulatur hatte und somit gegen Sarkopenie schützte.

2.1.7 Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Sarkopenie

Es gibt unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten von Sarkopenie, wobei die meisten umstritten sind bzw. ihre Effekte noch nicht gänzlich erforscht sind. Dazu gehören unter anderem Losartan (Burks et al., 2011) und Interleukin-15 (Quinn et al., 2010). Losartan kann die Regeneration der Skelettmuskulatur effektiv verbessern. Es ist ein Medikament, das von der Arzneimittelzulassungsbehörde genehmigt wurde und das laut Testungen von allen Menschengruppen gut vertragen wird. Außerdem sind nur geringe Nebenwirkungen bekannt. Die Studie von Burks et al. (2011) beschäftigte sich mit der Fähigkeit der Wiederherstellung nach einer Verletzung bei Behandlung mit Angiotensin 1 Rezeptor-Blocker-Losartan bei Mäusen mit Sarkopenie. Das Ergebnis zeigte, dass die Behandlung mit Losartan den Verlust von Muskelmasse verhindern konnte. Die Regulierung der Interleukin-15 Levels wird von Quinn et al. (2010) als Behandlung gegen Sarkopenie vorgeschlagen. Das Interleukin-15 ist ein vom Skelettmuskel abgeleitetes Zytokin mit positiven Auswirkungen auf die Muskelmasse und Körperkomposition.

Tabelle 1 listet weitere mögliche Interventionen mit den Auswirkungen und Vor- sowie Nachteilen auf, wobei neben dem Krafttraining (Breen & Phillips, 2011) ACE Hemmer (Burton & Sumukadas, 2010) die effektivsten Methoden zu sein scheinen.

ACE Hemmer haben positive Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur. Diese Effekte basieren auf verschiedenen Mechanismen, die in Abbildung 4 dargestellt sind. ACE Hemmer verbessern, unter anderem durch die Optimierung der endothelen Funktion, die Muskelfunktion. Sie können die Anzahl der Mitochondrien steigern, sowie die Levels des insulinähnlichen Wachstumsfaktors I. Den Nachforschungen von Burton & Sumukadas (2010) zu Folge, wurde die Verwendung der ACE Hemmer mit einer langsameren Verminderung der Muskelkraft und Ganggeschwindigkeit assoziiert. (Di Bari et al., 2004 in: Burton & Sumukadas, 2010)

Tab.1: Behandlungsmöglichkeiten

Intervention	Effect	Comments
Exercise	Increased cardiovascular fitness with increased endurance	Pros: overall beneficial effects
Aerobic	Increases mitochondrial volume and activity	of exercise to individual
Resistance	Increased muscle mass and strength	Cons: motivation
	Increased skeletal muscle protein synthesis and muscle fiber size	to exercise remains low
	Improvement in physical performance	
Nutritional supplement	Varying evidence of increased muscle mass and strength	Pros: ensures good protein intake
		Cons: may reduce natural food intake
Hormone therapy	Varying evidence of increased muscle mass and strength	Cons: masculinization of women;
Testosterone		increased risk of prostatic cancer in men
Estrogen	Poor evidence of increased muscle mass but not function	Cons: risk of breast cancer
Growth hormone	Some evidence for increased muscle mass. Varying evidence for increased muscle strength	Cons: side effects including fluid retention, orthostatic hypotension
Vitamin D	Variable evidence for increased muscle strength	Pros: fracture reduction; possible cardiovascular benefits
	Reduced falls in nursing home residents	
ACE inhibitors	Some evidence for increased exercise capacity	Pros: other cardiovascular benefits
		Cons: renal function needs monitoring
Creatine	Variable evidence of increased muscle strength and endurance especially when combined with exercise	Cons: reports of nephritis
Potential new treatments		
Myostatin antagonists	No trials in older people	
PPAR [δ] agonist	No human trials	
AICAR	No human trials	

Abbreviations: PPAR-δ, peroxisome-proliferator-activated receptor-δ; AICAR, 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside; ACE, angiotensin-converting enzyme.

Quelle: Burton & Sumukadas (2010, S.220)

Des Weiteren werden in Tabelle 1 sowohl aerobes als auch Krafttraining als Interventionsmaßnahme angeführt. Auf beide Arten kann dem altersbezogenen Verlust der Muskelmasse und der Muskelkraft entgegengewirkt werden. Aerobe Aktivitäten, wie Laufen oder Schwimmen, verbessern vor allem die kardiovaskulären Komponenten, können aber auch die Muskelquerschnittfläche der Muskelfasern vergrößern. Allerdings zeigt Krafttraining im Vergleich zu Ausdauertraining einen signifikant besseren Effekt, bezogen auf die Zunahme der Muskelmasse und Muskelkraft. Außerdem kann Krafttraining die Entwicklung von Sarkopenie vermindern. (Hughes et al., 2004) Überwiegt die Muskelproteinsynthese gegenüber dem Proteinbreakdown, so kommt es zu Muskelhypertrophie. Krafttraining vergrößert die Querschnittfläche und erhöht die Anzahl der Typ II Muskelfasern. Dies kann den funktionellen Rückgang der Muskulatur und Beeinträchtigungen verhindern. (Liu & Latham, 2003 in: Burton & Sumukadas, 2010) Kostek et al. (2005) sind der Meinung, dass Krafttraining die effektivste Behandlung gegen Sarkopenie sei und dass diese körperliche Betätigung die geringsten negativen Nebenwirkungen habe.

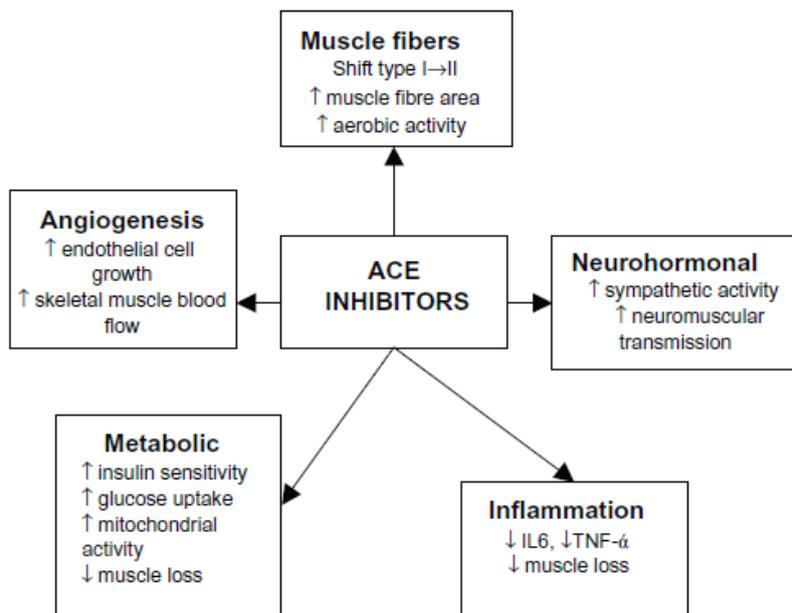


Abb.4: Auswirkungen der ACE Hemmer auf die Skelettmuskulatur (Burton & Sumukadas, 2010, S.224)

Des Weiteren kann sich eine Supplementierung von Wachstumshormonen positiv auf die Muskelmasse, Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit auswirken. Außerdem spielt Kreatin eine wichtige Rolle im Proteinmetabolismus und im zellulären Metabolismus. Es steigert die Expression der myogenen Transkriptionsfaktoren, wie Myogenin und den Regulationsfaktor, der für die Muskelmasse und Muskelkraft verantwortlich ist. Eine Kreatinsupplementierung führt zu einer Verminderung der Muskelrelaxationszeit und somit kommt es zur Verbesserung der Proteinsynthese. Bislang konnte jedoch nicht geklärt werden, ob Supplementierung von Kreatin die positiven Effekte von Krafttraining bei älteren Menschen steigern kann. Auch das Hemmen von Myostatin durch Follistatin kann therapeutische Effekte in der Behandlung von Sarkopenie haben, denn Myostatin ist ein natürlicher Hemmer von Wachstumshormonen. (McPherron et a., 1997 in: Burton & Sumukadas, 2010)

3. Genetische Varianten

Bereits im Jahre 1994 definierte Passarge (1994) den Begriff Polymorphismus folgendermaßen. Demnach versteht man unter einem Polymorphismus

„[...] das Vorkommen von 2 oder mehr durch verschiedene Allele determinierte unterschiedliche Phänotypen [...], wobei die seltenste Form nicht durch wiederholte Mutation aufrechterhalten werden kann. Ein Genlocus wird als polymorph bezeichnet, wenn das oder die seltenen Allele eine Häufigkeit von mindestens 1% haben.“
(Passarge, 1994 in: Ganten & Ruckpaul, 2003, S.98)

In allen Genen des Menschen gibt es Nukleotidaustausche, die häufiger auftreten als Genmutationen. Laut Jacobi et al. (2005) spricht man hierbei von genetischen Polymorphismen. Genetische Polymorphismen haben verschiedene Funktionen. Sie können auf das Genprodukt unterschiedliche Einflüsse haben, abhängig von ihrer Position im Gen. Zu den Polymorphismen, die zu einer Erhöhung des Genprodukts führen, gehören zum Beispiel jene, die die Bildung von Angiotensinogen kontrollieren. Andere genetische Polymorphismen führen bei den kodierten Proteinen zu einem Austausch von Aminosäuren, was Funktionsveränderungen zu Folge hat. (Jacobi et al., 2005, S.277 ff.)

Laut Ganten & Ruckpaul (2003) gibt es genetische Polymorphismen auf mehreren Ebenen, auf der chromosomalen Ebene, der Proteinebene und der Ebene der DNA. Polymorphismen auf chromosomaler Ebene werden beschrieben als Abweichung der Struktur oder Form der Chromosomen an einer bestimmten Stelle. Polymorphismen auf Proteinebene sind entweder als Markerpolymorphismen zu bewerten oder als funktionelle Polymorphismen, die Veränderungen der Eiweißfunktion bewirken können. Bei den Polymorphismen auf Ebene der DNA, kurz DNA-Polymorphismen, sind verschiedene Varianten voneinander zu unterscheiden. Es gibt Einzelbasenvarianten, Varianten in der DNA-Sequenz einer einzigen Base (SNPs), beliebige Anzahl aneinandergefügter Wiederholungen von bestimmten DNA-Sequenzen (VNTRs) und aneinandergefügte Wiederholungen von kurzen DNA-Sequenzen (STRs). (Ganten & Ruckpaul, 2003, S.98 ff.) Die folgenden zwei Zitate dienen der Definition von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs).

„SNPs im engeren Sinne sind genetische Polymorphismen, die auf einen Nukleotidaustausch eines einzelnen Basenpaares zurückgeführt werden können.“
(Jacobi et al., 2005, S.277)

„SNPs [...] sind der verbreitetste Typ von Sequenzvariationen im Erbgut von Individuen. Es handelt sich hierbei um den Austausch einzelner Nucleotidbausteine, die mit einer Häufigkeit von mehr als 1 pro 1000 Basenpaare auftreten. Diese Polymorphismen können in den codierenden oder regulierenden Bereichen der DNA auftreten. [...] Von den SNPs liegen 60 000 in codierenden Regionen und sind damit pharmakologisch besonders interessant.“ (Buddecke, 2002, S.22)

Die „Human Gene Mutation Database“ (HGMD) berichtet über krankheitserregende Mutationen oder krankheitsassoziiierende funktionelle Polymorphismen. HGMD ist die zentrale Datenbank bezüglich krankheitsassoziiierender Mutationen. Folgende Kategorien von Mutationen werden hier beobachtet, aufgelistet in Tabelle 2:

- Substitutionen einzelner Basenpaare im Kodieren
- regulatorische und verbindungsrelevante Bereichen von menschlichen nuklearen Genen
- Mikrodeletionen (Löschungen) und Mikroinsertionen (Einfügungen)
- Kombinierte Insertionen und Deletionen
- wiederholte Ausdehnungen
- große Läsionen, die Deletionen, Insertionen und Duplikationen betreffend
- komplexe Umordnungen, inklusive Inversionen. (Stenson et al., 2009)

Tab.2: Auflistung der Mutationstypen

Mutation type	Number of entries	
	HGMD public version	HGMD professional (subscription version)
Single base-pair substitutions		
Missense or nonsense	35,545	48,343
Splicing	5,803	8,219
Regulatory	817	1,400
Other lesions		
Small (≤ 20 bp) deletions	10,035	13,628
Small (≤ 20 bp) insertions	4,014	5,567
Small (≤ 20 bp) indels	909	1,244
Large (> 20 bp) deletions	3,536	5,158
Large (> 20 bp) insertions and duplications	559	1,003
Complex rearrangements (including inversions)	453	736
Repeat variations	151	260
Total	61,822	85,558

Quelle: Stenson et al. (2009, S.13.2)

Die Auswahl der nun folgenden Polymorphismen wird in Kapitel 4 erklärt. Da sich die Arbeit im Kapitel 7 diesen Genvarianten widmet, werden sie zum besseren Verständnis an dieser Stelle genauer beschrieben.

3.1 Angiotensin konvertierendes Enzym und der AEC I/D Polymorphismus

Ein funktioneller Polymorphismus im Gen des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE) ist der Insertions- und Deletionspolymorphismus. Es existieren folgende drei Genotype: II, ID und DD. Das D Allel des ACE ID Polymorphismus' wird assoziiert mit höherer Serum und Gewebs-ACE-Aktivität, die unter anderem zu einer erhöhten Produktion von Angiotensin II und Aldosteron führt. Obwohl die Serum ACE Levels einer Person generell stabil sind, sind sie je nach Präsenz des ACE I oder D Allels veränderbar. Das I Allel ist kommt bei den Ausdauersportlern am häufigsten vor, das D Allel findet man eher in den Kraftsportarten und wird mit mehr Muskelgröße- und einer besseren Kraftresponse auf körperliches Training in Verbindung gebracht. Pescatello et al. (2006) prüften, ob die Gewinne an Muskelkraft und -größe durch Krafttraining bei den Trägern des ACE I Allels größer waren als bei den ACE

DD Allel Homozygoten. Diese Hypothese konnte jedoch nur in Bezug auf die isometrische Kraft bestätigt werden. (Pescatello et al., 2006)

3.2 Actinin und der ACTN3 R577X Polymorphismus

Die α -Actinine (ACTN) sind eine Familie von Actin bindenden Proteinen, die mit Dystrophin verbunden sind. (Yang et al., 2003) Es existieren vier α -Actinin Gene im menschlichen Organismus. Diese sind Actinin 1, Actinin 2, Actinin 3 und Actinin 4. Actinin 1 und 4 sind keine Muskelproteine, während Actinin 2 und 3 fibrilläre Proteine sind, die sich an der Z Scheibe befinden. Actinin 2 und Actinin 3 codieren die α -Actinine der Skelettmuskulatur. Während das Actinin 2 in allen Fasern exprimiert wird, ist Actinin 3 ein spezifisches Isoform, das nur in den Typ II Muskelfasern vorkommt und für schnelle und kraftvolle Kontraktionen zuständig ist. (Clarkson et al., 2005 & McCauley et al., 2008) Da das α -Actinin 3 vor allem in den anaeroben Typ II Fasern gefunden wurde, wird angenommen, dass dieses Protein eine vorteilhafte Rolle in diesem Bereich spielt. (McCauley et al., 2009)

Der R577X Polymorphismus im α -Actinin-3 ist eine gängige Variante des Actinins. Er trägt den Namen, weil Genmutationen am 577X Allel auftreten. Hat ein Mensch ein reinerbiges 577X Allels, so fehlt dieser Person die Fähigkeit, ein Actinin 3 Protein im Muskel zu produzieren. (Clarkson et al., 2005) Der ACTN3 577X Polymorphismus kann ein Defizit des α -Actinin-3 Proteins hervorrufen. (Yang et al., 2003) Bei etwa 18% der Bevölkerung existiert dieser Funktionsverlust-Polymorphismus. Da das Actinin 3 im Zusammenhang mit der Muskelstruktur und -funktion gesehen wird, wird angenommen, dass der entsprechende Polymorphismus die Variation in der Muskelfunktion im Menschen beeinflusst. (Clarkson et al., 2005)

3.3 Myostatin und der Myostatin K153R Polymorphismus

Myostatin (MSTN) ist ein natürlicher Hemmer des Muskelwachstums. Das Myostatin-Gen befindet sich in den Skelettmuskelzellen und hat die Funktion eines negativen Regulators des Muskelwachstums. Wird zu viel Myostatin im Organismus gebildet, bedeutet das Muskelverlust. Der lösliche Activin Typ 2B Rezeptor bindet das Myostatin und reduziert dadurch seine Verfügbarkeit. Mutationen des Myostatin Gens allerdings korrelieren mit extrem starker Muskelhypertrophie. Das Hemmen von Myostatin durch Follistatin kann

demnach therapeutische Effekte in der Behandlung von Sarkopenie haben. (Kjaer & Jespersen, 2009 in: Burton & Sumukadas, 2010) Vor allem bei älteren Menschen können die Myostatin Hemmer funktionelle Konsequenzen haben. (Garatachea & Lucía, 2011) Nachforschungen von Ivey et al. (2000) haben ergeben, dass bereits in einer Studie nachgewiesen wurde, dass es vermehrt zu Muskelabbau kommt, wenn viel Myostatin vorhanden ist. Sie berichten auch über einen Versuch mit Mäusen und Rindern, wo zu sehen war, dass Mutationen im Myostatin-Gen einen hypermuskulären Phänotyp zur Folge haben.

Eine übliche Variante des Myostatins ist der Lys(K)153Arg(R) Polymorphismus. Dieser kann die Phänotypen der Skelettmuskulatur beeinflussen. Niedrigere Muskelkraft wird mit jenen Menschen assoziiert, die die Variante 153R Allel in sich tragen. (Huygens et al., 2004 in: Garatachea & Lucía, 2011) Die Variante Lys(K)153Arg(R) befindet sich im Exon 2. Der K153R Polymorphismus wird mit der Muskelkraft assoziiert. Myostatin tritt in den Blutstrom ein als latenter Proteinvorläufer und durchlebt einen proteinspaltenden Prozess, um ein reifes Peptid zu werden, das sich mit dem extrazellulären Activin Typ II Rezeptor bindet. Schließlich kann das Myostatin die Muskelmasse und Muskelkraft nicht mehr regulieren. (González-Freire et.al., 2010)

3.4 Ziliar neurotropher Faktor und der CNTF 1357 G zu A Polymorphismus

Der ziliar neurotrophe Faktor (CNTF) gehört zu der Interleukin-6 Familie der Zytokine, die Trophieeffekte am Muskelgewebe ausüben. Er hat sowohl neurotrophe als auch myotrophe Charakteristika. Außerdem unterstützt er das Überleben und die Unterscheidung von neuronalen Zelltypen, inklusive Motoneuronen. CNTF Levels nehmen mit dem Alter ab. Exprimiert wird CNTF in den sogenannten Schwann-Zellen. Sein Rezeptor, CNTFR, besteht aus folgenden drei Komponenten: einer CNTFR- α Teileinheit, der IL-6 Rezeptor gp130 β Untereinheit und der Leukämie-hemmender Faktor Rezeptor- β Untereinheit. Der G zu A Polymorphismus wird in Bezug auf die Muskulatur vorrangig behandelt. (Garatachea & Lucía, 2011; Mars et al., 2007 & Walsh et al., 2009)

3.5 Insulinähnlicher Wachstumsfaktor und der IGF-I 192 Cytosin Adenin Wiederholungspolymorphismus

Die Gene der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF) sind Polypeptide, die das Wachstum, die Spezialisierung und die Regeneration der Zellen regulieren. Diese proliferieren bis der Muskel ausgewachsen ist, im Alter nehmen die Muskelfasern wieder ab. Folglich kommt es zu einem Rückgang der lokalen Produktion der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren. (Sayer et al., 2002 in: Garatachea & Lucía, 2011) Den Nachforschungen von Scicchitano et al. (2009) zufolge, ist der insulinähnliche Wachstumsfaktor IGF-I ein wichtiger Faktor für die Kontrolle des Wachstums der Skelettmuskulatur, daher wird er als vielversprechendes Therapeutikum gegen Muskelschwäche betrachtet. IGF-I ist dem Insulin in seiner Struktur sehr ähnlich, sie teilen sich 50% der Identität von Aminosäuren. Jedoch unterscheidet sich die Sequenz der Aminosäure eines reifen Peptids von dem des Insulins. IGF-I spielt in der Physiologie der quergestreiften Muskulatur eine große Rolle. Das Gen kann entweder als ein zirkulierendes Hormon arbeiten oder als lokaler Wachstumsfaktor tätig sein. (Scicchitano et al., 2009)

Hauptursache der funktionellen Beeinträchtigung im Muskel ist eine Störung der Reparatur von Schäden, bezogen auf einen Abfall der anabolen Prozesse. Der Muskelabbau ist laut aktueller Forschung ein multifaktorieller Prozess und scheint das Ergebnis von sowohl intrinsischen, als auch extrinsischen Faktoren zu sein. Calpain-, Ubiquitin- und Caspase-vermittelter Proteinabbau sind die wesentlichen eiweißspaltenden Verläufe, die in einigen Pathologien aktiviert sind und zu Degeneration der Myofibrillen und zu Beeinträchtigung der Muskelregeneration führen. Auch andere Faktoren, wie oxidativer Stress und Veränderungen der Aktivität von Satellitzellen können zu Muskelabbau führen. Das IGF-I System ist sehr komplex und deren Isoforme, Moleküle identischer Zusammensetzung, jedoch unterschiedlichen Aufbaus, lösen unterschiedliche zelluläre Reaktionen aus. (Scicchitano et al., 2009)

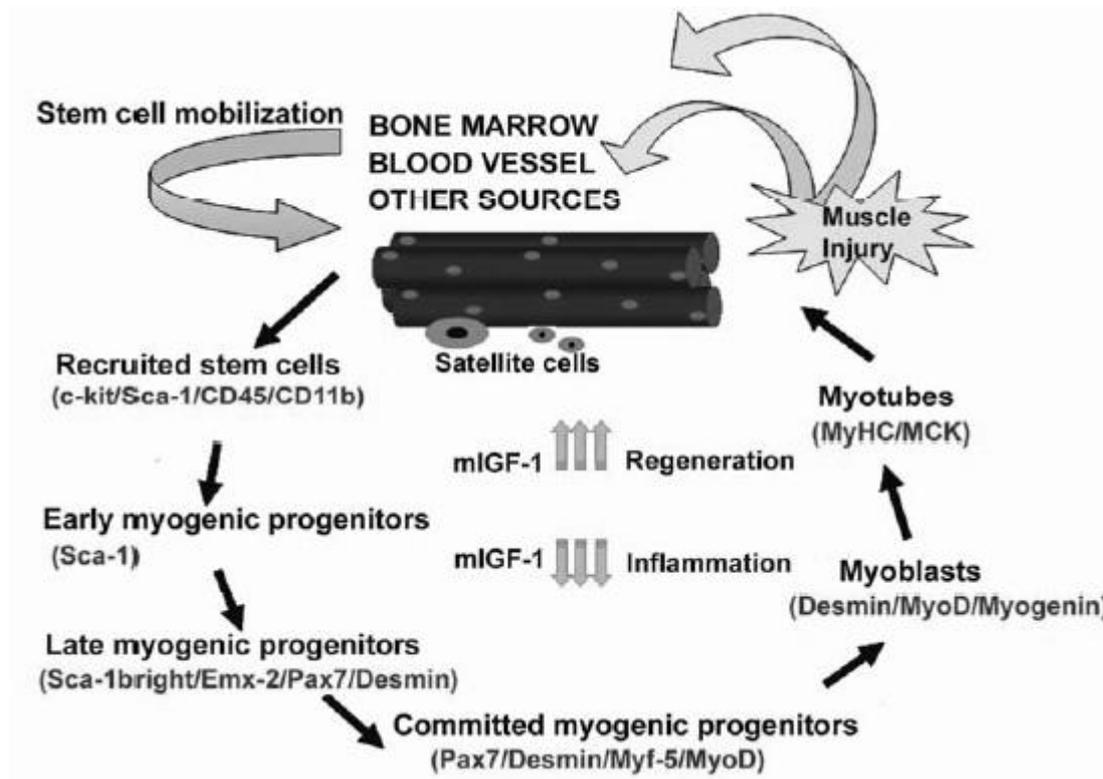


Abb.5: Modell einer von Stammzellen vermittelter Muskelregeneration (Scicchitano et al., 2009, S.454)

Abbildung 5 zeigt den Mechanismus bei einer Muskelschädigung mit der Beteiligung des insulinähnlichen Wachstumsfaktors I. Die Muskelschädigung geht einher mit der Aktivierung von Satellitellen und der Rekrutierung von zirkulierenden Stammzellen, die zu Muskelregeneration und Reparatur beitragen. (Scicchitano et al., 2009)

Eine Variante am insulinähnlichen Wachstumsfaktor ist der IGF-I 192 Cytosin / Adenin Wiederholungspolymorphismus. Träger des 192 Allels am IGF-I Ort haben mehr Kraftpotenzial als Personen mit einer anderen Anzahl an CA Wiederholungen. (Kostek et al., 2005)

3.6 Interleukin 15 und der Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen

Zytokine und Wachstumsfaktoren können Gewebsschäden reparieren und Hypertrophie begünstigen. Interleukin 15 (IL-15) ist ein von der Skelettmuskulatur abgeleitetes und anaboles Zytokin, das im Skelettmuskel produziert wird und den Muskelanabolismus direkt beeinflusst. Es hat somit positive Auswirkungen auf die Muskelmasse und Körperkomposition. Die anabolen Effekte von IL-15 auf die Skelettmuskulatur sind eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit gegen Verlust der Muskelmasse, wie Sarkopenie oder Atrophie durch Ruhigstellung der Muskulatur. Die Regulierung der Interleukin 15 Levels wird außerdem als Behandlung gegen Adipositas vorgeschlagen. Interleukin 15 hemmt die Muskelproteindegradation und die Fettablagerung. Es wird angenommen, dass eine Supplementierung von Interleukin 15 die altersbezogenen Veränderungen der Körperkomposition hemmen kann. Die beiden folgenden Grafiken zeigen, dass die Muskel Interleukin 15 Levels mit zunehmendem Alter sinken. (Riechmann et al., 2004 & Quinn et al., 2010)

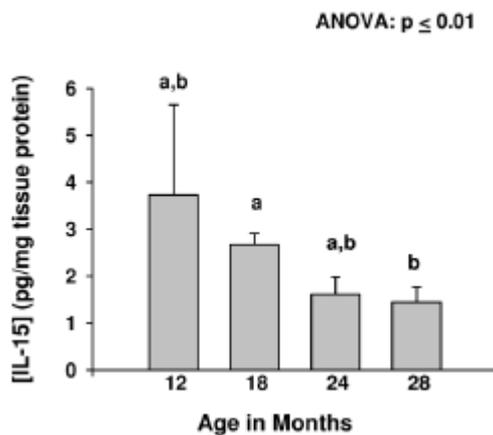


Abb.6: Muskel IL-15 Levels, Protein und mRNA Expression während des Alterungsprozesses (Quinn et al., 2010, S.12)

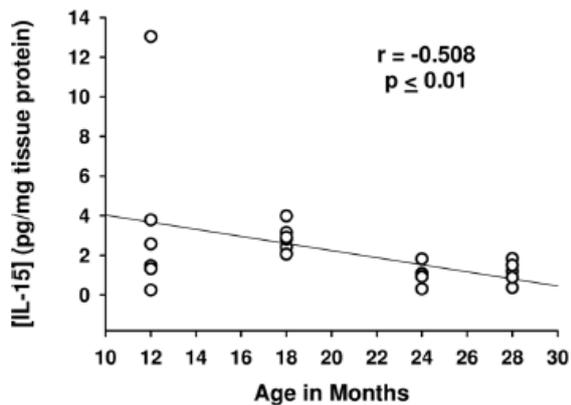


Abb.7: Korrelation zwischen den Muskel IL-15 Protein Levels und dem Alter (Quinn et al., 2010, S.13)

Der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ist ein kataboles Zytokin. Die Effekte von TNF- α können eine wichtige Rolle in der durch IL-15 vermittelten Hypertrophie spielen. Der Interleukin 15 Rezeptor kann die TNF- α gesteuerte Apoptose stoppen, daher kann das Signalisieren des IL-15 Rezeptors Zellen vor Apoptose schützen. (Riechmann et al., 2004)

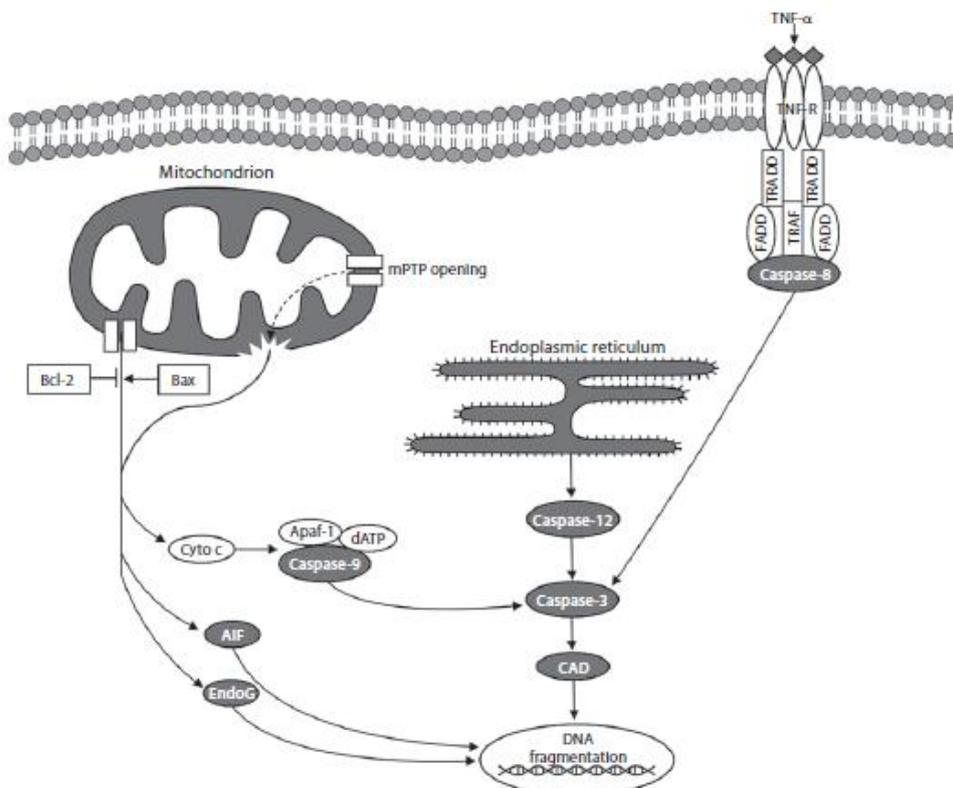


Abb.8: Apoptotische Verläufe (Marzetti & Calvani et al., 2012, S.101)

In Abbildung 8 werden die extrinsischen und intrinsischen apoptotisch signalisierenden Wege beschrieben. Verbindet sich der TNF- α mit der Zellmembran, so beginnt der extrinsisch apoptotische Weg durch das Rekrutieren der Adapterproteine. Dieser Komplex, der den Zelltod induziert, greift Caspase-8 an, welches Caspase-3 aktiviert, das zu Muskelabbau beitragen kann. Intrinsisch geht der Zelltod von den Mitochondrien aus. Hier werden vom intermembranen Kompartiment apoptogenen Faktoren freigesetzt. Die Mitochondrien können auch Apoptose induzierende Faktoren und Endonuklease G freisetzen, welches die DNA Fragmentierung unabhängig von der Caspase Aktivierung ausführen kann.

Die lösliche IL-15R α Variante erleichtert die Interleukin 15 Absonderung, stabilisiert Interleukin 15 und steigert die Bioaktivität. Der Polymorphismus im IL-15R α Gen soll die Muskulosität, Fettablagerung und Insulinsensitivität beeinflussen. (Quinn et al., 2010) Der im Exon 7 PstI C zu A Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen wird mit höheren Gewinnen an Muskelmasse, jedoch reduzierter Muskelqualität assoziiert. Bei dieser Variation sind drei Genotypen voneinander zu unterscheiden: AA, CA und CC. Die Variante AA wird mit geringer Kraftzunahme in Verbindung gebracht. (Riechmann et al., 2004)

3.7 Genetischer Einfluss auf Sarkopenie

Sarkopenie ist ein langsamer und unvermeidbarer Prozess, der als altersbezogener Rückgang der Skelettmuskelmasse zu verstehen ist. (Janssen & Ross, 2005 in: Breen & Phillips, 2011) Laut Scott et al. (2011) können genetische Faktoren altersbezogene Veränderungen der Skelettmuskulatur und der Knochen beeinflussen. Obwohl das Altern kein programmierter Prozess ist, der völlig von Genen bestimmt wird, spielt die Heritabilität bei den muskulären Begebenheiten eine große Rolle. (Abney et al., 2001 & Reed et al., 1991 in: Garatachea & Lucía, 2011) Die Heritabilität bezeichnet das Ausmaß der Erbllichkeit und deren Abweichung. Studien an Menschen zeigten, dass die Muskelmasse bis zu 66% und die Muskelkraft bis zu 65% genetisch bestimmt wird. Vor allem die Muskelquerschnittfläche und die Körpermagermasse werden während der gesamten Lebensspanne vor allem von der Genetik reguliert. (Loos et al., 1997 in: Garatachea & Lucía, 2011) Mars et al. (2007) haben gezeigt, dass Gene zu 60-95% die Muskelquerschnittfläche bestimmen, zu 44-78% die isometrische, zu 31-61% die konzentrische und zu 65-77% die exzentrische Kraft. Garatachea & Lucía (2011) stellen in ihrem Review die bisherigen Forschungsergebnisse dar. Der aktuelle Wissensstand ist, dass sich Muskelphänotype die gleiche chromosomale Region teilen, was

eine Verbindung von Genetik zum Phänotyp beweist. Studien, die sich mit der Verbindung von Genotyp und Phänotyp beschäftigten, untersuchten bestimmte Gene, um deren Verbindung mit den auf die muskelbezogenen Phänotypen erklären zu können. (Garatachea & Lucía, 2011)

Sowohl die fettfreie Masse, Fettmasse als auch die Knochendichte stehen unter starker genetischer Regulation. (Nguyen et al., 1998) Nguyen et al. (1998) kommen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass fast 84% der möglichen Veränderungen bezüglich der Körpermagermasse und 65% der Fettmasse auf genetische Faktoren zurückzuführen sind. Es wird daher angenommen, dass genetische Faktoren einen größeren Einfluss auf die Körpermagermasse haben als auf die Fettmasse. (Nguyen et al., 1998 & Wanagat et al., 2001) Auch die Muskelkraft bzw. die Adaptationsfähigkeit des Muskels in Response auf Krafttraining scheint hocheblich zu sein. (Kostek et al., 2005)

4. Ziele der Arbeit

Trotz jahrelanger Forschung gibt es noch gibt es keine eindeutigen Ergebnisse. Laut Experten sind noch viele Untersuchungen im Bereich der Genetik notwendig, um die Mechanismen rund um Muskelabbau und Sarkopenie zu verstehen und diesem effektiv entgegenwirken zu können. (Garatachea & Lucía, 2011)

Die vorliegende Arbeit soll den derzeitigen Forschungsstand bezüglich des Zusammenhangs zwischen genetischen Varianten und Sarkopenie in Form eines systematischen Reviews präsentieren und Ergebnisse der Studie aufzeigen, sowie deren Problematik diskutieren. Es werden folgende Gene und deren Varianten, die zu Muskelabbau führen können, in der Magisterarbeit betrachtet:

- Angiotensin Konversionsenzym & I/D Polymorphismus
- Actinin & R577X Polymorphismus
- Myostatin & K153R Polymorphismus
- Ziliar neurotropher Faktor & 1357 G zu A Polymorphismus
- Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I & Polymorphismus im IGF-I
- und Interleukin 15 & Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen

Diese Auswahl basiert auf der Darstellung in den Reviews Garatachea & Lucía, 2011; Burton & Sumukadas, 2010; Calle & Fernandez, 2010 und Rolland & Vellas, 2010, die sich mit dem Thema Sarkopenie und genetische Varianten beschäftigen und einen Überblick über den aktuellen Wissenstand geben. Diesen Polymorphismen wurde bislang die meiste Aufmerksamkeit gewidmet und hier sollen bereits signifikante Ergebnisse vorliegen.

5. Fragestellung

Die vorliegende Magisterarbeit beschäftigt sich mit folgender Fragestellung:

In wie weit haben Polymorphismen im Angiotensin konvertierenden Enzym, Actinin, Myostatin, ziliar neurotrophen Faktor, Interleukins 15 und in den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren einen Einfluss auf die Entwicklung von Sarkopenie?

Ist die Response auf Krafttraining im Alter von genetischen Varianten in den oben genannten Genen abhängig?

Die Forschungshypothese lautet, dass sowohl Polymorphismen, als auch Krafttraining in Abhängigkeit der genetischen Varianten das Ausmaß des altersbedingten Abbaus von Muskelkraft, -funktion und –masse beeinflussen können.

6. Methodik

Die vorliegende Magisterarbeit wurde hermeneutisch verfasst. Sie beschäftigt sich mit den bisherigen Forschungsergebnissen zu dem Thema „Einfluss genetischer Varianten auf Sarkopenie unter Betrachtung ausgewählter Polymorphismen und Auswirkungen von körperlichem Training als Response auf die Varianten“. Die Suche nach geeigneten Studien fand ausschließlich über die elektronische Literaturdatenbank PubMed statt. Die für die Arbeit relevanten Studien werden in Folge zusammengefasst und diskutiert. Die beiden Forschungshypothesen (siehe Kapitel 5) werden getrennt voneinander behandelt. Daraus ergibt sich die Gliederung in Auswirkungen von Polymorphismen auf Sarkopenie und in Auswirkungen von körperlichem Training als Response auf die Varianten. Das betrifft sowohl die Literaturrecherche als auch deren Bearbeitung.

6.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien

Um Studien ein- bzw. ausschließen zu können, musste Sarkopenie zunächst konkretisiert werden. Der Outcome-Parameter war die Kraft. War die Kraftfähigkeit der Probanden und Probandinnen so gering, dass ihr Alltag dadurch beeinträchtigt war, handelte es sich um Sarkopenie.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien bestimmten das Suchergebnis.

Einschlusskriterien:

- Studien ausschließlich in Deutsch und Englisch
- Studien an Menschen
- Studien, an denen nur gesunde Probanden bzw. Probandinnen teilnahmen
- Studiendauer der Trainingsstudien von mindestens acht Wochen

Ausschlusskriterien:

- Studien in einer anderen Sprache als Deutsch und Englisch
- Studien an Tieren oder anderen Lebewesen, ausgenommen an Menschen
- Studien, an denen kranke Probanden bzw. Probandinnen teilnahmen
- Studiendauer der Trainingsstudien von unter acht Wochen

6.2 Suchstrategie

Es wurde nach Studien gesucht, die zur Beantwortung der Fragestellungen von Relevanz waren. Es wurde darin zum Thema Sarkopenie nach Auswirkungen verschiedener Polymorphismen bzw. nach Auswirkungen von körperlichem Training als Response auf die Varianten auf diese Erkrankung recherchiert. Die Suche relevanter Studien erfolgte ausschließlich über die elektronische Literaturdatenbank PubMed. Gesucht wurde bis einschließlich Juli 2012. Die hier angewendete Suchstrategie basiert auf der Eingabe von Schlagwörtern, verknüpft durch Boolesche Operationen. Die benützten Stichwörter und erzielten Treffer sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Tabelle 3 zeigt das Suchergebnis zur Fragestellung, ob Polymorphismen die Entwicklung von Sarkopenie beeinflussen. Insgesamt gab es zu den Stichwörtern Sarkopenie in Kombination mit Polymorphismen bzw. genetische Varianten 23 Treffer, davon waren fünf Beiträge Reviews.

Tab.3: Treffer der Suche nach Schlagwörtern zur ersten Forschungshypothese in PubMed

Suchvorgang	Schlagwörter	Treffer
#1	„sarcopenia“ OR „muscle wasting“	3704 (1026 Reviews)
#2	„sarcopenia“	1510 (519 Reviews)
#3	„polymorphism“ OR „genetic variants“	228878 (19157 Reviews)
#4	„sarcopenia“ AND „polymorphism“	18 (4 Reviews)
#5	„sarcopenia“ AND „genetic variants“	5 (1 Review)

Tabelle 4 zeigt das Suchergebnis zur Fragestellung, ob die Response auf Krafttraining im Alter von genetischen Varianten abhängig ist.

Tab.4: Treffer der Suche nach Schlagwörtern zur zweiten Forschungshypothese in PubMed

Suchvorgang	Schlagwörter	Treffer
#1	„strength training response“	2222 (336 Reviews)
#2	„sarcopenia“ AND “strength training response“	30 (13 Reviews)
#3	“sarcopenia“ AND “strength training response“ AND (“polymorphism“ OR “genetic variants“)	1 (0 Reviews)

Wie in der Tabelle 4 dargestellt ist, wurde bei der Literatursuche in der elektronischen Datenbank mit der Eingabe “sarcopenia AND strength training response AND (polymorphism OR genetic variants)” nur ein einziger Artikel gefunden. Hierbei handelt es sich um Kostek et al. (2005). Da dieses Suchergebnis unzureichend war, musste spezifischer gesucht werden. Die Reviews (siehe Kapitel 4) dienten der Klärung, welche Polymorphismus bisher am besten erforscht sind. Diese wurden für die folgende, spezifische Literatursuche herangezogen. Es handelt sich hierbei um den AEC I/D, ACTN3 R577X, Myostatin K153R, CNTF 1357 G zu A Polymorphismus, sowie dem Polymorphismus im insulinähnlichen Wachstumsfaktor I und IL-15 Rezeptor- α Gen.

Weitergesucht wurde mit der Kombination der Schlagwörter „sarcopenia“ oder „muscle wasting“ & „strength training response“ & einem konkreten Polymorphismus. Jene Studien, die die Suchkriterien erfüllt haben, wurden für die Behandlung der zweiten Forschungshypothese eingeschlossen.

6.3 Suchresultate

Das Resultat der Recherche zur Fragestellung, ob Polymorphismen die Entwicklung von Sarkopenie beeinflussen, ist in Abbildung 9 grafisch dargestellt.

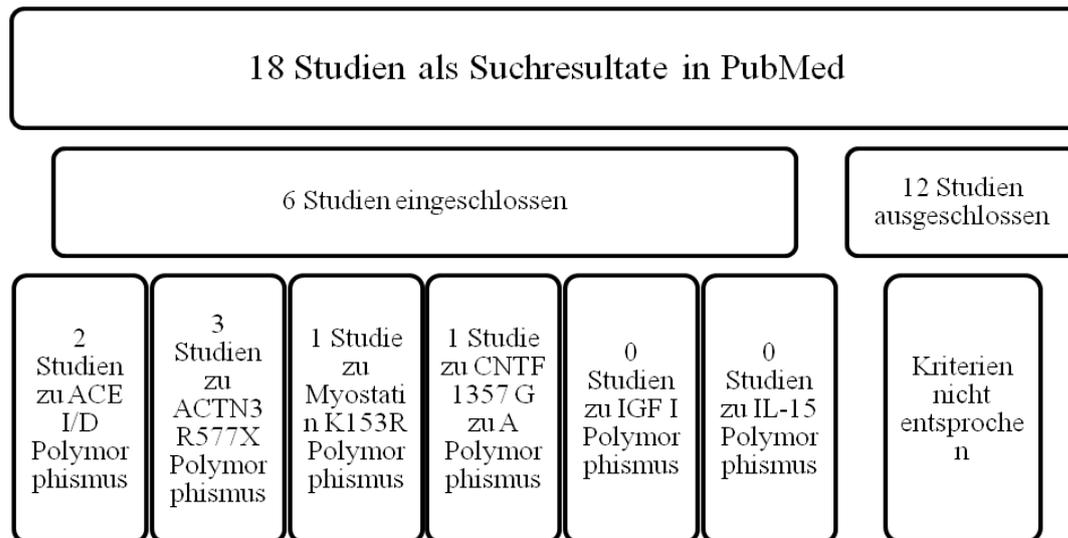


Abb.9: Ein- und ausgeschlossene Studien für die erste Forschungsfrage

Von den 18 Studien wurden sechs eingeschlossen, die restlichen zwölf Studien wurden aufgrund Nichterfüllens der Kriterien (siehe Kapitel 5.3) ausgeschlossen. Zählt man die Anzahl der eingeschlossenen Studien laut Abbildung 9 zusammen, so erhält man in Summe zehn Studien. Das liegt daran, dass McCauley et al. (2008) sowohl den ACE I/D, als auch den ACTN3 R577X Polymorphismus gehandelt. Es folgt eine Auflistung der relevanten Studien zu den verschiedenen Polymorphismen.

- ACE I/D Polymorphismus:
 - o Williams et al. (2005)
 - o McCauley et al. (2008)
- ACTN3 R577X Polymorphismus:
 - o McCauley et al. (2008)
 - o Walsh et al. (2008)
 - o Yang et al. (2003)
- Myostatin K153R Polymorphismus:
 - o González-Freire et.al. (2010)
- CNTF 1357 G zu A Polymorphismus:
 - o Mars et al. (2007)

- IGF I Polymorphismus:
 - o keine Studie, die die Einschlusskriterien erfüllt hat
- IL-15 Polymorphismus:
 - o keine Studie, die die Einschlusskriterien erfüllt hat

Das Resultat der Recherche zur Fragestellung, ob die Response auf Krafttraining im Alter von genetischen Varianten abhängig ist, ist in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

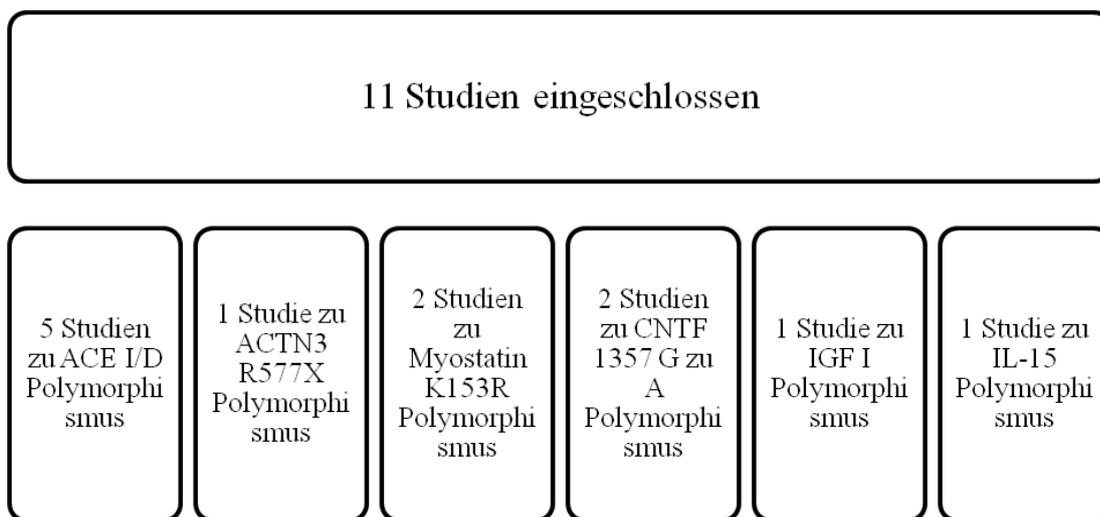


Abb.10: Eingeschlossene Studien für die zweite Forschungsfrage

Die Suche in der elektronischen Datenbank ergab, wie in Abbildung 10 ersichtlich, elf Studien, die den Einschlusskriterien entsprochen haben. Es folgt eine Auflistung der relevanten Studien. Thomis et al. (2004) behandeln in ihrer Studie sowohl den ACE I/D, als auch den Myostatin K153R Polymorphismus.

Bezüglich des ACE I/D Polymorphismus' wurden folgende fünf Studien eingeschlossen:

- Charbonneau et al. (2008)
- Folland et al. (2000)
- Pescatello et al. (2006)
- Thomis et al. (2004)

- Williams et al. (2005)

Bezüglich des ACTN3 R577X Polymorphismus' wurde eine Studie eingeschlossen:

- Clarkson et al. (2005)

Bezüglich des Myostatin K153R Polymorphismus' wurden zwei Studien eingeschlossen:

- Ivey et al., 2000
- Thomis et al., 2004

Bezüglich des CNTF 1357 G zu A Polymorphismus' wurden zwei Studien eingeschlossen:

- Walsh et al., 2009
- Mars et al., 2007

Bezüglich des IGF I Polymorphismus' wurde eine Studie eingeschlossen:

- Kostek et al., 2005
- Bezüglich des IL-15 Polymorphismus' wurde eine Studie eingeschlossen:
- Riechman et al., 2004

7. Literaturdarstellung

7.1 Zusammenfassung der Studien

Es folgt Tabelle 5, die die Ergebnisse der Studien zur ersten Forschungsfrage zusammenfasst.

Tab.5: Zusammenfassung der Studien, die sich mit dem Einfluss von Polymorphismen auf die Entwicklung von Sarkopenie beschäftigten

Studie	Hypothese	Methode	Ergebnisse
ACE			
McCauley et al., 2008	Der ACE I/D Polymorphismus hat Einfluss auf die Veränderung der Muskelkraft. Der ACE DD Genotyp beeinflusst die Muskelfunktion positiv.	79 Männer zwischen 18 und 30 Jahre, zuvor kein Krafttraining; Muskelfunktionstests wurden durchgeführt; Körperparameter und die maximal isometrische Kraft des Kniestreckers beider Beine wurden gemessen, die kontraktilen Eigenschaften des Kniestreckers wurden gemessen und das höchste Drehmoment des Knieextensors wurde isometrisch gemessen	Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Der ACE I/D Polymorphismus beeinflusste weder die muskuläre Kraft bei hohen Geschwindigkeiten, noch den Zeitverlauf der Muskelzuckungsresponse. Es gab keine Unterschiede der ACE Genotypen bezüglich des isokinetischen Drehmoments des Knieextensors, unabhängig von der Geschwindigkeit. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der isometrischen Kraft zwischen den ACE Genotypen.
Williams et al., 2005	ACE spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der menschlichen Skelettmuskelkraft	81 untrainierte, junge Männer, zuvor kein Krafttraining (Kontrollgruppe: 29 Personen); Messungen der isokinetischen Kraft, der isometrischen Kraft bei maximaler willkürlicher Kontraktion und die Kraft des Quadrizeps	Die Merkmale der Probanden waren unabhängig vom ACE Genotyp. Die Kraftmessungen der Kontrollgruppe korrelierten signifikant mit der zirkulierenden ACE Aktivität, bezogen auf die isometrische und isokinetische Kraft.
ACTN3			
McCauley et al., 2008	ACTN3 R/X Polymorphismus hat Einfluss auf die Veränderung der Muskelkraft	79 Männer zwischen 18 und 30 Jahre, zuvor kein Krafttraining; Muskelfunktionstests wurden durchgeführt; Körperparameter und die maximal isometrische Kraft des Kniestreckers beider Beine wurden gemessen, die	Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Der ACTN3 R/X Polymorphismus beeinflusste weder das Drehmoment bei hoher Geschwindigkeit, noch die Faserresponse. Es gab keine Unterschiede der ACTN3 Genotypen bezüglich des isokinetischen Drehmoments des Knieextensors, unabhängig von der Geschwindigkeit. Die

		kontraktilen Eigenschaften des Kniestreckers wurden gemessen und das höchste Drehmoment des Knieextensors wurde isometrisch gemessen	isometrische Kraft war unabhängig vom ACTN3 Genotyp.
Walsh et al., 2008	Der ACTN3 R577X Genotyp beeinflusst den Phänotypen Muskelkraft und -masse bei Männern und Frauen jeden Alters. Mangel an α -Actinin-3 geht mit weniger Muskelkraft einher.	454 Männer und 394 Frauen im Alter von 22 bis 90 Jahren; Freizeitsportler(innen); Körperkomposition (Größe, Gewicht, Fettmasse und fettfreie Masse) per DEXA bestimmt; Bestimmung des Drehmoments am dominanten Knieextensor;	Geschlechtsspezifische Unterschiede: bei Männern war kein Effekt zu erkennen. Die Abwesenheit des α -Actinin-3 Proteins (ACTN3 X/X Genotyp) beeinflusste die Kniestreckkraft und die fettfreie Masse bei Frauen. X/X Frauen hatten geringere Levels der gesamten fettfreien Masse und der fettfreien Masse der unteren Extremität, verglichen mit den R/X und den R/R Frauen. X/X Frauen ein signifikant geringeres Drehmoment des konzentrischen Knieextensors, sowie geringeres Drehmoment des exzentrischen Knieextensors bei 30° und bei 180°, verglichen mit den R/X und R/R Frauen. Die Unterschiede von Kraft und fettfreier Masse waren bei den jüngeren Frauen gleich wie bei den Frauen über 50 Jahre.
Yang et al., 2003	Das α -Actinin-3 Defizit reduziert die Leistung von Sprint bzw. Kraftereignissen und kommt bei Elite Sprintathleten seltener vor.	429 Eliteathleten von 14 Sportarten & Kontrollgruppe: 292 untrainierte Frauen und 134 Männer; Ermittlung der Ausdauer- und Kraftleistung;	Das ACTN3 577R Allel soll einen Vorteil für Kraft und Sprintaktivitäten haben. Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede, größere Effekte gibt es bei den Frauen. Die Sprintathleten hatten eine geringere Häufigkeit des XX (=ACTN3 Null Genotyp) und des RX Genotyps und eine höhere des RR Genotyps, verglichen mit der Kontrollgruppe.
Myostatin			
González-Freire et.al., 2010	Der Myostatin K153R Polymorphismus, sowie andere Polymorphismen, Myostatin betreffend, hat Einfluss auf den Muskelphänotypen.	41 Personen im Alter von 90-97 (33 Frauen, 8 Männer); Gemessen wurde die dynamische Kraft des Unterkörpers mittels 1 WH _{max} an der Beinpresse & die Gang- und Gleichgewichtsfähigkeit; Bestimmt wurde weiters die Fähigkeit, ein unabhängiges Alltagsleben führen zu können.	Heterozygotität des GDF8 K153R Polymorphismus' hat keinen negativen Einfluss auf die Muskelkraft und funktionale Kapazität. KR-Genotyp: Werte der Muskelphänotypen niedrig bis normal, normale funktionale Kapazität im Alltagsleben. Reinerbigkeit beeinträchtigt die Phänotypen. RR Genotyp: In einem Fall waren die Werte der Muskelmasse und der funktionalen Kapazität unter dem 25. geschlechtsspezifischen Perzentil. Die Gangfähigkeit wurde bei mit null Punkten bestimmt und die Fähigkeit, ein selbstständiges Leben führen zu können, war sehr gering. Der RR Genotyp wird mit Auftreten von Sarkopenie in Verbindung gebracht.

CNTF			
Mars et al., 2007	Es gibt allelische Interaktionseffekte zwischen CNTF und den CNTFR Genvarianten. mit dem CNTF G-6A Null Allel wird ein gemindertest Kraftpotenzial assoziiert; Bei den Frauen führt die Präsenz eines A Allels im G zu 6A in Kombination mit dem A Allel im T1069A im CNTFR zu geringeren Kraftlevels als G/G und T/T Homozygoten. Jene älteren Männer mit dem A Allel in der G zu 6A Variante in Kombination mit dem A Allel im T1069A im CNTFR produzieren weniger Kraft als G/G und T/T Homozygoten.	Untersucht wurden der C174T, C-1703, T1069A und G-6A Polymorphismus. Zwei Kohorten: 1.) Longitudinalstudie mit 154 gesunden Männern und 138 Frauen mittleren Alters 2.) Trainingsstudie mit 99 älteren Männern und 102 Frauen; Ermittelt wurde die Körperkomposition und Muskelkraft (maximale isometrische, dynamische und exzentrische Knieextensions und -flexionskraft).	Es wurde keine signifikanten CNTF/CNTFR Allel Interaktionseffekte gefunden. Es gab geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Bei den älteren Frauen hatten G/A Heterozygoten weniger isometrische Kraft bei der Flexion als G/G und A/A Homozygoten, bezogen auf G-6A in CNTF. Bei Männern wurde kein Zusammenhang gefunden.

Nun werden jene Studien zusammengefasst aufgelistet, die die Auswirkungen von genetischen Varianten auf die Response auf ein Krafttraining untersuchten. Tabelle 6 soll einen Überblick über die Ergebnisse geben.

Tab.6: Zusammenfassung der Studien, die sich mit der Response auf Krafttraining im Alter, in Abhängigkeit der genetischen Varianten, beschäftigten

Studie	Hypothese	Methode	Ergebnisse
ACE			
Charbonneau et al., 2008	Das ACE D Allel steht für mehr Kraftpotential ohne, sowie als Response auf Krafttraining	86 inaktive und gesunde Männer und 139 Frauen; zw. 50 und 85 Jahre; Kniestreckkraft und Muskelvolumen des Quadrizeps beider Beine; 10 wöchiges, unilaterales, Krafttrainingsprogramm des Kniestreckers	Vor dem Training: MV beim DD Genotyp > II Genotyp; Verbesserung der dynamische Kraft und des Muskelvolumens nach dem Krafttraining bei allen drei Genotypen; ACE I/D Genotyp spielt nur eine kleine Rolle in der Entwicklung der Muskulatur
Folland et al., 2000	Das ACE D Allel hat Einfluss auf die Response eines Krafttrainingsprogramms	18-30 jährige Männer; kein Krafttraining; 47 mit ACE Genotyp; Quadriceps wurde neun Wochen lang dreimal wöchentlich trainiert; Isometrisches und dynamisches Training wurde absolviert	keine Unterschiede in der Kraft vor dem Training; Kraftgewinne durch Training variierten stark; Response auf isometrisches Training war hoch Genotyp abhängig (ID+ DD>II); Kraftgewinne wurden mit der Präsenz des D Allels assoziiert
Pescatello et al., 2006	Es gibt eine Verbindung vom ACE I/D Polymorphismus zu Krafttraining	264 Männer und 367 Frauen; kein Krafttraining; Trainiert wurde der Ellenbogenbeuger und -strecker; zwölfwöchiges unilaterales Krafttrainingsprogramm des Oberarms	ACE Genotyp wurde nicht assoziiert mit der Muskelkraft und -größe vor dem Krafttraining ; Gewinne der isometrischen Kraft > beim II und ID Genotyp; Keine Verbindung von ACE ID Genotyp mit Gewinnen der dynamischen Kraft im trainierten Arm; ACE DD und ID Genotype hatten größere Gewinne in der dynamischen Kraft und der Muskelgröße im untrainierten Arm
Thomis et al., 2004	Träger des D Allels des ACE I/D Polymorphismus haben größere Krafttrainingsresponse als die I Allel Träger (DD>ID>II)	57 Männer (17 - 30 Jahre); zehn wöchiges Trainingsprogramm; trainiert wurden die Ellenbogenflexoren mit dem 1 WH _{max}	I Allel Träger hatten höhere Gewinne der konzentrischen Kraft; keine klaren Hinweise einer Verbindung des I/D Polymorphismus mit den Gewinnen der Querschnittsfläche der Armmuskulatur, der maximalen Kraft oder der isometrischen und konzentrischen Ellenbogenflexorkraft nach dem Trainingsprogramm; Diese Studie unterstützt die vorteilhafte/günstige Response der D Allel Träger zum Krafttraining nicht
Williams et al., 2005	mehr zirkulierende ACE Aktivität	81 untrainierte, junge Männer, zuvor kein	Die isometrische und isokinetische Kraft stieg durch das Krafttraining signifikant an;

	bedeutet stärkere Response auf das Krafttraining	Krafttraining; Unilaterales Krafttraining des Quadriceps; Training: Knieextension, dreimal wöchentlich, insgesamt 8 Wochen	Veränderungen der Kraft wurden nicht mit der zirkulierenden ACE Aktivität in Verbindung gebracht; Veränderungen der Muskelkraft aufgrund des Trainings waren unabhängig vom ACE Genotyp
ACTN3			
Clarkson et al., 2005	XX Homozygoten haben geringere Muskelkraft zu Beginn des Trainingsprogramms, verglichen mit den RR Homozygoten; XX Genotyp hat weniger Kraft- und Muskelmassegewinn als Response auf das Krafttraining als der RR Genotyp	247 Männer und 355 Frauen im Alter von 18 und 40 Jahren vollzogen ein zwölfwöchiges Krafttraining des Unterarmbeugers und –streckers	nicht alle Personen verbesserten ihre Muskelgröße und Muskelkraft; ACTN3 RR Homozygoten wiesen kleinere Steigerungen der relativen und absoluten dynamischen Kraft auf, verglichen mit den XX Homozygoten; dynamischer Kraftgewinn der Frauen: RR<RX<XX; Der relative Anstieg der dynamischen Kraft war größer als jener der isometrischen Kraft; Es gab keine Verbindung zwischen dem ACTN3 R577X Genotyp und dem Muskelphänotyp bei Männern;
Myostatin			
Ivey et al., 2000	Der Myostatin-Genotyp steht in Verbindung mit der Response der Muskelmasse auf Krafttraining	23 Männer und 22 Frauen, jung und alt; zuvor kein Training; Trainingsgruppe: neun wöchiges Training der Beine, dreimal pro Woche unilaterales Krafttraining; Detrainingsgruppe: 31 Wochen Detraining	Männer bauten bei Krafttraining doppelt so viel Muskelvolumen als Frauen auf, verloren aber auch doppelt so viel bei Detraining; Muskelvolumen bei allen Gruppen im trainierten Bein stieg stärker an als im untrainierten; Männer waren die stärksten Responder zum Krafttraining; Das Myostatin-Gen erklärte die hypertrophe Antwort auf das Krafttraining nicht;
Thomis et al., 2004	Personen mit dem Myostatin R153 Allel haben zwar eine niedrige Anfangskraft, aber einen großen Kraftgewinn als Response auf das Krafttraining	57 Männer (17 - 30 Jahre); zehn wöchiges Trainingsprogramm; trainiert wurden die Ellenbogenflexoren mit dem 1 WH _{max}	Es war keine Response des K153R Genotyp auf Krafttraining nachweisbar
CNTF			
Walsh et al., 2009	Träger des A1357 Allels haben niedrigere Gewinne der Muskelkraft nach dem Krafttraining	454 Männer und 394 Frauen im Alter zwischen 18 und 39; zuvor kein Krafttraining; 12 wöchiges Krafttrainingsprogramm	Kein Unterschied vor dem Training; Steigerung der isometrischen bzw. der dynamischen Kraft nach dem Training im trainierten bzw. untrainierten Arm in den CNTF 1357 G-A Genotyp-Gruppen; Isometrischer Kraftgewinn der Frauen: G1357 Allel > A1357 Allel; Kein Unterschied bei Männern; Kein Unterschied der Querschnittfläche des biceps brachii, unabhängig vom Genotyp und Geschlecht

Mars et al., 2007	A Allel TrägerInnen im G zu A Polymorphismus produzieren die geringste Kraft	99 Männer und 102 Frauen zwischen 60 und 80 Jahre alt; Krafttrainingsprogramm: Knieflexionskraft und Knieextension	G zu A Polymorphismus: G/A Heterozygotinnen < isometrische Kraft bei 150° Flexion als G/G und A/A; keine signifikanten Effekte bei den Männern; CNTFR C-1703T Variante: T Allel Träger haben höhere Levels der Kraftproduktion als Träger mind. eines C Allels; keine signifikanten Effekte bei den Frauen
IGF I			
Kostek et al., 2005	Der IGF-1 Genotyp beeinflusst die Skelettmuskelmasse und Muskelkraft als Response auf Krafttraining	32 Männer und 35 Frauen im Alter zwischen 52 und 83; zehnwöchiges unilaterales Training des Knieextensors des dominanten Beins, dreimal pro Woche	Alle Gruppen wiesen eine signifikante Verbesserung der dynamischen Kraft, des Muskelvolumens und der Muskelqualität als Response auf das Training auf; Träger des Allels 192 hatten mehr Zuwachs an dynamischer Kraft und Muskelvolumen nach dem Training als Nichtträger; keinen signifikanten Unterschied der dynamischen Kraft zwischen den 192 Homozygoten und den Heterozygoten
IL 15			
Riechman et al., 2004	genetische Varianten im IL-15 Rezeptor- α Gen beeinflussen die Veränderungen von Muskelmasse, Kraft und Qualität nach einem hochintensiven Krafttraining	76 Männer und 77 Frauen im Alter von 18 bis 31 Jahren vollzogen ein zehnwöchiges Krafttraining, dreimal wöchentlich; Alle waren zuvor körperlich inaktiv	PstI C zu A Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen zeigte größere Gewinne an Muskelmasse, aber reduzierte Muskelqualität; AA PstI Genotyp-Gruppe hatte niedrigere Response der Muskelqualität als die CA oder CC Gruppe; PstI AA Gruppe hatte zwar die größte hypertrophe Response auf das Krafttraining, jedoch die geringste Kraftzunahme

7.2 Auswirkungen von Polymorphismen auf Sarkopenie

7.2.1 ACE I/D Polymorphismus

Williams et al. (2005) beschäftigten sich in ihrer Studie mit der Annahme, dass ACE eine wichtige Rolle bei der Regulation der menschlichen Skelettmuskelkraft spielt. Es wurde deshalb angenommen, dass je mehr zirkulierende ACE Aktivität im Organismus vorhanden ist, desto mehr Muskelkraft ein Mensch besitzen müsste. Insgesamt wurden 81 untrainierte, junge Männer untersucht, die zuvor kein Krafttraining absolvierten. Die Kontrollgruppe dieser Kohorte lieferte die Ergebnisse ohne Krafttraining. Ermittelt wurden die isometrische Kraft bei maximaler willkürlicher Kontraktion und die isokinetische Kraft des Quadrizeps. Die Merkmale der Probanden waren unabhängig vom ACE Genotyp und der ACE Aktivität. Die Kraftmessungen ohne Training korrelierten signifikant mit der zirkulierenden ACE Aktivität. Das trifft sowohl für die isometrische als auch für die isokinetische Kraft zu. Die

ACE Aktivität wurde mit dem ACE Genotyp signifikant assoziiert. Der ACE Aktivität werden 6-14% der beobachteten Variation in der Anfangskraft zugeschrieben, dem ACE Genotyp 4-7%. Diese Studie sagt folglich aus, dass die ACE Aktivität mit der Kraft des Quadriceps in Verbindung steht. (Williams et al., 2005)

McCauley et al. (2008) untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen des ACE DD Genotyps auf die Muskelfunktion. Aufgrund zu geringer Effekte und der somit fehlenden Signifikanz konnte jedoch nicht bestätigt werden, dass diese Variante die Muskelfunktion beeinflusst. Es gab weder eine Assoziation der ACE Aktivität, noch der ACE Genotypen mit den Messungen der Muskelfunktion. Getestet wurden 79 Männer im Alter von 18 bis 30 Jahren, die zuvor kein Krafttraining betrieben. Ermittelt wurden die Körperparameter Größe, Gewicht, Hautfaldendicken, Fettmasse und die fettfreie Masse, sowie die maximal isometrische Kraft beider Kniestrecker. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in der isometrischen Kraft zwischen den ACE Genotypen (siehe Abbildung 11). Die Serum ACE Aktivität wurde vom ACE Genotyp signifikant beeinflusst, sie stand jedoch nicht in Verbindung mit der isometrischen und isokinetischen Kraft. (McCauley et al., 2008)

7.2.2 ACTN3 R577X Polymorphismus

Das α -Actinin 3 wurde vor allem in den anaeroben, Typ II Fasern gefunden. Daher die Annahme, dass dieses Protein eine vorteilhafte Funktion in den Typ II Fasern hat. McCauley et al. (2008) untersuchten neben dem ACE Genotyp in ihrer Studie den Einfluss des ACTN3 R/X Polymorphismus' auf die Muskelfunktion. Es gab keine Unterschiede der ACTN3 Genotypen bezüglich des isokinetischen Drehmoments des Knieextensors, unabhängig von der Geschwindigkeit. Auch die isometrische Kraft war unabhängig vom ACTN3 Genotyp.

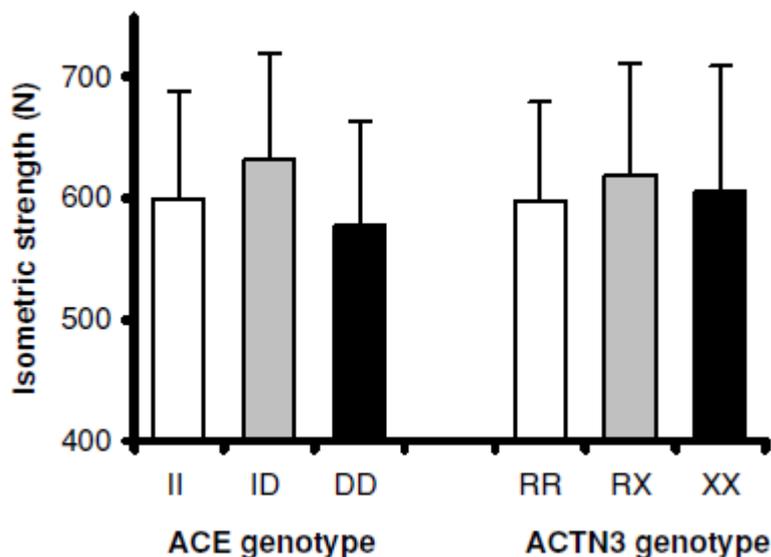


Abb.11: ACE und ACTN3 Genotyp hat keinen signifikanten Einfluss auf die isometrische Kraft (McCauley et al., 2008, S.86)

Laut den Ergebnissen beeinflusste der ACTN3 R/X Polymorphismus weder das Drehmoment bei hoher Geschwindigkeit, noch die Response der Muskelkontraktionen. Auch die isometrische Kraft des Knieextensors wurde nicht beeinflusst, wie in Abbildung 11 zu erkennen ist. (McCauley et al., 2008)

Walsh et al. (2008) untersuchten die Auswirkungen des ACTN3 R577X Genotyps auf die Muskelkraft und Muskelmasse bei erwachsenen Frauen und Männern. Ihre Hypothese lautete, dass jene Personen mit α -Actinin-3 Mangel, sprich mit dem reinerbigen X Allel, niedrigere Levels an Muskelkraft haben, verglichen mit den Personen mit dem α -Actinin-3 Protein R/X und R/R Genotyp. Untersucht wurden 394 Frauen und 454 Männer im Alter zwischen 22 und 90 Jahren. Die Körperparameter Größe, Gewicht, Fettmasse und fettfreie Masse wurden bestimmt. Das größte Drehmoment wurde am dominanten Knieextensor ermittelt. Außerdem wurden alle Probanden und Probandinnen dem ACTN3 R577X Polymorphismus entsprechend genotypisiert. Keine Unterschiede bezüglich Kraft und Phänotyp wurden bei den Männern gefunden. Die X/X homozygoten Frauen hatten signifikant niedrigere Levels der Körpermasse, des BMIs, der Fettmasse und der fettfreien Masse, verglichen mit den R/R reinerbigen Frauen. Außerdem hatten die X/X Frauen bei der Krafttestung ein signifikant geringeres Drehmoment des konzentrischen Knieextensors, sowie ein geringeres Drehmoment des exzentrischen Knieextensors bei 30° und bei 180°, verglichen mit den R/X und R/R

Frauen. Die Hypothese der Studie konnte nur teilweise erfüllt werden. Die Ergebnisse wiesen auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin. Bei Frauen stimmte die Annahme, dass der Mangel an α -Actinin-3 mit weniger Muskelkraft einhergeht. Die Abwesenheit des α -Actinin-3 Proteins, d.h. der ACTN3 X/X Genotyp, beeinträchtigte die Kniestreckkraft und die fettfreie Masse der Frauen. Bei Männern hingegen war kein Unterschied zu erkennen. Walsh et al. (2008) kamen zu dem Schluss, dass jene Frauen mit α -Actinin-3 Mangel einen Nachteil an muskulärer Kraft hatten. (Walsh et al., 2008)

Die Studie von Yang et al. (2003) zeigte hoch signifikante Verbindungen zwischen dem ACTN3 Genotyp und der sportlichen Leistung. Die Präsenz des Proteins α -Actinin-3 hat beim Generieren von kraftvollen Kontraktionen bei hoher Geschwindigkeit einen günstigen Effekt auf die Funktion der Skelettmuskulatur. Die Untersuchungen ergaben geschlechtsspezifische Unterschiede. Yang et al. (2003) nahmen an, dass bei jenen Personen mit α -Actinin-3 Defizit die Leistung von Sprint bzw. Kraftereignissen reduziert sei und dass die Elite Sprintathleten am seltensten ein Defizit aufweisen würden. Genotypisiert wurden dafür 429 Eliteathleten und Athletinnen von insgesamt 14 Sportarten, sowie 436 untrainierten Personen, die die Kontrollgruppe bildeten. Den Ergebnissen zu Folge gab es wenige XX, sprich ACTN3 Null Genotyp, und RX Sprintathleten und Athletinnen, dafür war der RR Genotyp am häufigsten, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Ausdauerathleten hatten eine signifikant höhere Frequenz des XX Genotyps als die Kontrollgruppe. Die Unterschiede im Genotyp zwischen Sprinterinnen und Ausdauerathletinnen war bei den Frauen hoch signifikant, dieser Effekt blieb bei den Männern allerdings aus. Demnach gab es geschlechtsspezifische Unterschiede des ACTN3 Genotyps. Die Ergebnisse der Studie deuten klar darauf hin, dass sich das ACTN3 577R Allel vorteilhaft auf Kraft und Sprintaktivitäten auswirkt. (Yang et al., 2003)

7.2.3 Myostatin K153R Polymorphismus

González-Freire et.al. (2010) beschäftigten sich in ihrer Studie mit mehreren Varianten im Myostatin-Gen (GDF8). Diese waren A55T, E164K, I225T, K153R und P198A. Ziel der Studie war unter anderem, die Auswirkungen des Myostatin K153R Polymorphismus zu den Muskelphänotypen zu beurteilen. Von den Probanden und Probandinnen wies außer drei Personen niemand ein mutiertes Allel der Varianten auf. Zwei von ihnen trugen ein R Allel des K153 Polymorphismus', der dritte Fall war R homozygot. Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Testung waren 33 Frauen und acht Männer im Alter zwischen 90 und 97

Jahren. Bestimmt wurden die dynamische Kraft des Unterkörpers, Gang- und Gleichgewichtsfähigkeit und die Fähigkeit, ein unabhängiges Alltagsleben führen zu können. Die erhobenen Daten zeigten, dass bei den zwei KR Frauen die Werte der Muskelphänotypen niedrig bis normal waren, verglichen mit der gesamten Gruppe. Außerdem war deren funktionale Kapazität im Alltagsleben normal. Jedoch waren die Werte der Muskelmasse und der funktionalen Kapazität der einen Frau mit dem RR Genotyp unter dem 25. geschlechtsspezifischen Perzentil. Die Gangfähigkeit wurde bei ihr mit null Punkten bestimmt und die Fähigkeit, ein selbstständiges Leben führen zu können, war sehr gering. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass, ausgenommen im Fall der Reinerbigkeit, das R Allel des Myostatin K153R Polymorphismus' bei sehr alten Menschen nicht mit beschleunigter Sarkopenie in Verbindung gebracht wird. Die Heterozygotität des GDF8 K153R Polymorphismus' scheint daher keinen negativen Einfluss auf die Muskelkraft und funktionale Kapazität auf jene Frauen, die am Ende ihrer Lebensspanne angelangt sind, zu haben. Reinerbigkeit jedoch, scheint die Phänotypen zu beeinträchtigen. (González-Freire et.al., 2010)

7.2.4 CNTF 1357 G zu A Polymorphismus

Die Longitudinalstudie von Mars et al. (2007) beschäftigte sich mit insgesamt vier Polymorphismen im CNTF Gen und seinem Rezeptor CNTFR. Außerdem wurden die Interaktionseffekte der Allele zwischen CNTF und den Genvarianten des CNTFR untersucht. Allerdings wurden keine Allel zu Allel Interaktionen zwischen dem CNTNF Polymorphismus und den drei CNTFR Einzelnukleotidpolymorphismen CNTF G-6A, CNTFR C-1703T, CNTFR T1069A und CNTFR C174T gefunden. Beobachtet wurden 154 Männern und 138 Frauen im Alter von 38 bis 49 Jahren. Ermittelt wurden die Körperkomposition und die maximale isometrische, dynamische und exzentrische Kraft des Kniestreckers und Kniebeugers. Es wurde angenommen, dass ein negativer Zusammenhang des A Allels des G zu A Polymorphismus' zur Muskelkraft besteht. Eine Hypothese lautete, dass männliche A Allel Träger des G zu A Polymorphismus' in Kombination mit dem T Allel der C-1703T Variante weniger Kraft als G/G Homozygoten bzw. C/C Homozygoten produzieren würden. Des Weiteren wurde überprüft, ob bei den Frauen die Präsenz des A Allels im G zu A Polymorphismus mit einem A Allel in der T1069A Variante zu geringeren Kraftlevels führen kann, verglichen mit den G/G bzw. T/T reinerbigen Probandinnen. Keine Assoziation bezüglich des G zu A Polymorphismus' wurde bei den Männern festgestellt. Die Ergebnisse

der Frauen waren nicht eindeutig. Es gibt daher bislang keinen klaren Trend. Das einzige signifikante Ergebnis, bezogen auf den CNTF G zu A Polymorphismus war, dass die A/A homozygoten Frauen weniger konzentrische Knieflexionskraft bei 180° Drehmoment produzierten als die G/G und G/A Frauen. Weitere signifikante Ergebnisse gab es bei den Trägern der CNTFR C-1703T Variante, Signifikanz fehlte jedoch bei den Frauen. Männer mit dem C Allel produzierten weniger konzentrische Knieflexionskraft als die T/T Gruppe. Der C-1703T Polymorphismus erklärte insgesamt 5-9% der Veränderungen. (Mars et al., 2007)

7.3 Auswirkungen von Krafttraining als Response auf die Varianten

Bisherige Nachforschungen über Sarkopenie haben ergeben, dass sich körperliche Betätigung sowohl präventiv als auch als Behandlung positiv auf den menschlichen Organismus auswirkt. (Breen & Phillips, 2011; Burton & Sumukadas, 2010 ; Marzetti & Lees et al., 2012 & Scott et al., 2011) Seit den späten 1980er belegen diverse Studien, dass Krafttraining eine effektive Maßnahme gegen Muskelabbau ist und somit auch Sarkopenie einschließt. (Taaffe et al., 2006) In diesem Kapitel der Arbeit sollen mögliche Auswirkungen der genetischen Varianten auf ein Krafttraining beschrieben werden.

7.3.1 Auswirkungen vom AEC I/D Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining

Es wurde bereits nachgewiesen, dass der ACE Genotyp ein wichtiger Faktor in der hypertrophen Response des Herzmuskels auf körperliche Aktivität ist. (Folland et al., 2000). Nun soll geklärt werden, welche Rolle dieser in der Response auf körperliches Training spielt. Es gibt einige Studien, die sich mit dem Thema auseinandersetzen. Die Untersuchung von Charbonneau et al. (2008), zum Beispiel, beschäftigte sich mit den Verbindungen des ACE Genotyps mit den Muskelphänotypen vor und nach einem Krafttraining bei älteren Männern und Frauen. Charbonneau et al. (2008) nehmen an, dass das D Allel mit einer gesteigerten Ausprägung des Muskelphänotypen vor dem Krafttraining und mit einer größeren Steigerungen in den Muskelphänotypen als Respons auf Krafttraining in Verbindung steht. Insgesamt nahmen 86 inaktive und gesunde Männer und 139 Frauen an der Studie teil, die zwischen 50 und 85 Jahren alt waren. Das Körpergewicht wurde wöchentlich gemessen, bestimmt wurden außerdem die fettfreie Masse, die Fettmasse und der Körperfettanteil in

Prozent. Ermittelt wurden die Kniestreckkraft und das Muskelvolumen des Quadrizeps des trainierten und untrainierten Beines. Durchgeführt wurde zehn Wochen lang ein unilaterales, 30 minütiges Krafttrainingsprogramm des Kniestreckers des dominanten Beins. Die Testpersonen wurden nach dem ACE I/D Polymorphismus genotypisiert. Signifikante Unterschiede zeigten sich im Gewicht und der fettfreien Masse bei den ACE Genotyp-Gruppen. Die Männer mit dem DD Genotyp hatten mehr Körpergewicht, verglichen mit den II reinerbigen Männern. Signifikante genotypische Unterschiede gab es im Muskelvolumen vor dem Training in beiden Beinen. Die Werte des Muskelvolumens bei den Männern und Frauen mit dem DD Genotyp waren höher als bei jenen mit dem II Genotyp. Sowohl das Ein-Wiederholungsmaximum, als auch das Muskelvolumen wurde in Response auf das Krafttraining im trainierten Bein bei allen drei Genotyp-Gruppen signifikant verbessert. Diese Ergebnisse werden in den folgenden zwei Tabellen grafisch dargestellt.

Tab.8: Adaptationen von Muskelkraft und Muskelmasse auf Krafttraining beim ACE Genotyp bei Männern

	II 13	ID 24	DD 35	II 13	DD + ID 59
Trained leg					
Baseline 1RM (kg)	33.1 ± 1.5	30.6 ± 1.1	33.3 ± 1.0	33.1 ± 1.5	32.1 ± 0.8
After-ST 1RM (kg)	40.1 ± 1.6	39.4 ± 1.2	41.3 ± 1.1	40.1 ± 1.6	40.5 ± 0.9
Δ 1RM (kg)	5.1 ± 1.0	6.4 ± 0.7	5.8 ± 0.7	5.1 ± 1.0	6.5 ± 0.3
Baseline MV (cm ³)	1676 ± 66	1737 ± 51	1817 ± 45	1676 ± 66	1783 ± 36
After-ST MV (cm ³)	1848 ± 72	1907 ± 55	1985 ± 49	1848 ± 72	1952 ± 40
Δ MV (cm ³)	176.1 ± 22.2	167.4 ± 16.7	169.7 ± 13.5	176.1 ± 22.2	169.1 ± 10.2
Untrained leg					
Baseline 1RM (kg)	32.0 ± 1.6	28.4 ± 1.2	31.2 ± 1.1	32.0 ± 1.6	30.0 ± 0.9
After-ST 1RM (kg)	33.1 ± 1.7	32.5 ± 1.3	34.1 ± 1.2	33.1 ± 1.7	33.4 ± 1.0
Δ 1RM (kg)	1.0 ± 1.0	3.0 ± 0.8	2.2 ± 0.7	1.0 ± 1.0	2.6 ± 0.3
Baseline MV (cm ³)	1604 ± 68	1703 ± 53	1791 ± 47	1604 ± 68	1753 ± 38
After-ST MV (cm ³)	1628 ± 70	1706 ± 54	1777 ± 48	1628 ± 70	1747 ± 39
Δ MV (cm ³)	25.5 ± 17.1	2.9 ± 12.9	-11.5 ± 10.4	25.5 ± 17.1	-6.6 ± 8.0

Quelle: Charbonneau et al. (2008, S.13)

Tab.9: Adaptationen von Muskelkraft und Muskelmasse auf Krafttraining beim ACE Genotyp bei Frauen

	II	ID	DD	II	DD + ID
N	21	27	44	21	71
Trained leg					
Baseline 1RM (kg)	19.8 ± 1.2	19.2 ± 1.1	19.5 ± 0.8	19.8 ± 1.2	19.4 ± 0.7
After-ST 1RM (kg)	25.1 ± 1.3	24.7 ± 1.2	24.6 ± 0.9	25.1 ± 1.3	24.7 ± 0.8
Δ 1RM (kg)	3.9 ± 0.8	4.0 ± 0.7	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.8	6.5 ± 0.6
Baseline MV (cm ³)	1225 ± 53	1260 ± 47	1257 ± 38	1225 ± 53	1260 ± 31
After-ST MV (cm ³)	1324 ± 57	1346 ± 52	1361 ± 41	1324 ± 57	1357 ± 34
Δ MV (cm ³)	99.1 ± 10.2	84.2 ± 9.2	104.3 ± 7.2	99.1 ± 10.2	97.4 ± 8.7
Untrained leg					
Baseline 1RM (kg)	19.4 ± 1.3	18.4 ± 1.1	18.9 ± 0.9	19.4 ± 1.3	18.8 ± 0.8
After-ST 1RM (kg)	21.3 ± 1.4	20.8 ± 1.3	20.3 ± 1.0	21.3 ± 1.4	20.5 ± 0.9
Δ 1RM (kg)	1.5 ± 0.8	1.9 ± 0.8	1.1 ± 0.6	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.5
Baseline MV (cm ³)	1193 ± 54	1253 ± 49	1233 ± 39	1193 ± 54	1242 ± 35
After-ST MV (cm ³)	1205 ± 56	1257 ± 51	1240 ± 41	1205 ± 56	1248 ± 33
Δ MV (cm ³)	12.3 ± 8.6	2.5 ± 7.7	5.5 ± 6.1	12.3 ± 8.6	5.4 ± 6.9

Quelle: Charbonneau et al. (2008, S.14)

Die Ergebnisse zeigten, dass es eine Verbindung vom ACE I/D Genotyp mit dem Muskelvolumen des Quadrizeps vor dem Training gibt, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Allerdings gibt es keinen Beweis einer Verbindung mit den Respondern vom Knieextensor des Ein-Wiederholungsmaximums oder Muskelvolumen des Quadrizeps auf Krafttraining. So kommt man zu der Annahme, dass möglicherweise der ACE I/D Genotyp nur eine kleine Rolle in der Entwicklung der Muskulatur spielt. Daher scheint die Muskeladaptation zu Krafttraining limitiert zu sein. Bereits Folland et al. (2000) und Pescatello et al. (2006) sind zu dem Schluss gekommen, dass der ACE Genotyp nicht mit der Muskelkraft, entweder des Oberarms oder des Beines, in Verbindung steht. Williams et al. (2005) hingegen berichten von einem positiven Zusammenhang in Hinblick auf die Kniestreckkraft. In der aktuellen Studie hatten die Personen mit dem DD Genotyp ein größeres Muskelvolumen vor dem Training, verglichen mit den anderen Genotypen. Jedoch gab es keine Verbindung von der Adaptation des Muskelvolumens zum Krafttraining. Der ACE Genotyp scheint höchstens einen geringen Einfluss auf die Muskelgröße in den unteren

Extremitäten zu haben. Der ACE I/D Genotyp ist daher kein wesentlicher Determinant für die Skelettmuskelkraft bzw. -größe oder deren Response auf Krafttraining, aber er könnte eine geringe Rolle bei der Muskelgröße vor dem Krafttraining spielen. (Charbonneau et al., 2008)

Die Studie von Folland et al. (2000) beschäftigte sich mit dem Einfluss des ACE D Allels auf die Response des menschlichen Quadriceps auf ein spezifisches Krafttrainingsprogramm bei gesunden, jungen Männern. Probanden waren 18 bis 30 jährige Männer, die Freizeitsport betrieben, aber ohne Krafttraining der Beine. Insgesamt 47 Probanden wurden rekrutiert, wovon acht den II Genotyp aufwiesen, 24 die ID und 15 die DD Variante. 33 von ihnen absolvierten das Trainingsprogramm. Bei ihnen waren die physischen Merkmale zu Beginn der Studie und die Aktivitätslevels unabhängig vom ACE Genotyp. Trainiert wurde der Quadriceps Muskel dreimal pro Woche und insgesamt neun Wochen lang. An einem Bein wurde ein isometrisches Training durchgeführt, am anderen ein dynamisches. Die Kraftmessungen wurden vor und nach dem Trainingsprogramm durchgeführt. Es gab keine Unterschiede bezüglich der Kraft vor dem Training in Verbindung zum ACE Genotyp oder zwischen dem isometrischen und dynamischen Trainingsbein. Die Kraftgewinne durch Training variierten stark, zwischen 3,2% und 29,7%. Die Response auf isometrisches Training war signifikant abhängig vom Genotyp, zu sehen in Abbildung 12. Die Kraftgewinne wurden überwiegend mit der Präsenz des D Allels assoziiert, verglichen mit dem II Genotyp. Die Personen mit dem ID und DD Genotyp hatten eine um 97% und 66% gesteigerte Verbesserung, verglichen mit den Männern mit der II Variante. Das dynamische Training stellte sich als schlechterer Stimulus zu den Kraftgewinnen heraus. Daher gab es keine signifikante Interaktion von Training und Genotyp. (Folland et al., 2000)

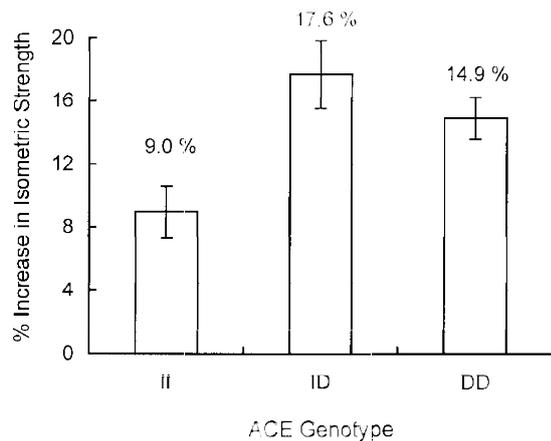


Abb.12: ACE Genotyp und die Response auf isometrisches Krafttraining (Folland et al., 2000, S.576)

Die Studie weist auf eine klare Beteiligung des ACE Gens auf die Response der Skelettmuskulatur auf funktionelle Überlastung hin. Das dynamische Krafttraining könnte weniger effektiv sein, aufgrund weniger erforderlicher Kraft, sowie der Eigenschaften des Ladens der Muskulatur, da möglicherweise kürzere Zeit zum Laden benötigt wird. Folland et al. (2000) kamen zu dem Schluss, dass das ACE Gen die Adaptation zur funktionellen Überladung sehr wahrscheinlich direkt reguliert. (Folland et al., 2000)

Die Hypothese einer stärkeren Response auf das Krafttraining durch den ACE I/D Polymorphismus wurde von Williams et al. (2005) widerlegt. Laut den Ergebnissen ihrer Untersuchung soll ACE keine Rolle beim Anstieg der Response auf ein kurzfristiges Training spielen. Getestet wurden 81 untrainierte, gesunde, junge Männer, die zuvor kein Krafttraining betrieben haben. Die Kontrollgruppe bestand aus 29, die Trainingsgruppe aus 44 Personen, die acht Wochen lang und dreimal wöchentlich ein dynamisches Krafttraining am Quadriceps Muskel vollzogen. Bei der Trainingsgruppe stieg die ACE Aktivität mit dem Training nicht an. Die Merkmale der Probanden der Trainingsgruppe unterschieden sich nicht voneinander. Die Veränderungen der Kraft wurden nicht mit der zirkulierenden ACE Aktivität in Verbindung gebracht. Auch die Veränderungen der Muskelkraft aufgrund des Trainings waren unabhängig vom ACE Genotyp. Die Aktivierung des Quadriceps Muskels war jedoch nach dem Training besser und die isometrische und isokinetische Kraft stieg durch das Krafttraining signifikant an. Kernaussage der Studie war, dass nur eine sehr geringe Korrelation zwischen zirkulierender ACE Aktivität und der Response von Muskelkraft auf Training existierte. (Williams et al., 2005)

Die Studie von Pescatello et al. (2006) sollte die Assoziationen zwischen dem ACE I/D Polymorphismus und der Response des trainierten und untrainierten Arms auf ein zwölfwöchiges, unilaterales Krafttrainingsprogramm des Oberarms herausfinden. Die Ergebnisse waren jedoch unerwartet und konträr zur Hypothese. Insgesamt waren 264 Männer und 367 Frauen in die Studie involviert, die mindestens ein Jahr zuvor kein Krafttraining durchgeführt haben. Trainiert wurde der Ellenbogenbeuger und -strecker des nicht dominanten Arms. Vor und nach dem Trainingsprogramm wurden die Körperkomposition, die isometrische, sowie dynamische Kraft und die Querschnittfläche des Oberarms gemessen. Die Muskelkraft und Größe zu Beginn der Studie innerhalb der ACE ID Genotypgruppen unterschieden sich nicht. In beiden Armen gab es einen Anstieg der Muskelkraft und Muskelgröße bei allen Probanden und Probandinnen. Die Gewinne der isometrischen Kraft im nicht dominanten Arm waren größer für jene Personen mit dem ACE I Allel, was sowohl den II als auch den ID Genotyp betrifft, als jene mit der ACE DD Variante. Allerdings gab es im nicht dominanten Arm keinen Unterschied der dynamischen Kraft zwischen den ACE ID Gruppen. Aus den Ergebnissen konnten folgende Schlüsse gezogen werden: Jene Personen mit mindestens einem I Allel hatten in beiden Armen größere absolute und relative Gewinne der isometrischen Kraft, verglichen mit den ACE DD Homozygoten. Der ACE ID Genotyp wurde nicht mit absoluten und relativen Gewinnen der dynamischen Kraft im trainierten Arm assoziiert. Die Personen mit der DD oder der ID Variante hatten größere absolute und relative Gewinne der dynamischen Kraft und der Muskelgröße im untrainierten Arm, verglichen mit dem ACE II Genotyp. Außerdem wurde der ACE Genotyp nicht mit der Muskelkraft und -größe zu Beginn der Studie in Verbindung gebracht. (Pescatello et al., 2006)

Die Studie von Thomis et al. (2004) unterstützte die Hypothese eines gesteigerten Muskelfaser-Hypertrophie-Effekts auf das Krafttraining der ACE D Allel Träger nicht. Ziel der Studie war, die Veränderungen der Muskelmasse, sowie isometrischer und konzentrischer Armbeugerkraft vor und als Response auf ein 10 wöchiges Krafttrainingsprogramm bei gesunden und aktiven jungen Männern zu ermitteln. Es wurde angenommen, dass die Träger des D Allels des ACE I/D Polymorphismus größere Krafttrainingsresponse als die I Allel Träger haben (DD>ID>II). 57 Männer im Alter von 17 bis 30 Jahre vollzogen ein zehn wöchiges Trainingsprogramm. Trainiert wurden die Ellenbogenflexoren, wofür fünf Sets von Biceps-curls dreimal pro Woche an einer Maschine durchgeführt wurden. Die Veränderungen der maximalen isometrischen und konzentrischen Flexion waren nicht bei allen positiv, die

Werte lagen zwischen -44% und +110%. Es gab keine eindeutigen Hinweise einer Verbindung des I/D Polymorphismus mit den Gewinnen der Querschnittsfläche der Armmuskulatur, der maximalen Kraft oder der isometrischen und konzentrischen Ellenbogenflexorkraft nach dem Trainingsprogramm. Die Träger des I Allels hatten höhere Gewinne des konzentrischen Drehmoments, verglichen mit den D Allel Trägern, allerdings waren diese Ergebnisse grenzwertig signifikant. Daher konnten Thomis et al. (2004) eine günstige Response der D Allel Träger zum Krafttraining nicht bestätigen, es gab keine Beweise für einen Effekt des ACE D Allels auf die Skelettmuskelresponse zu funktionellem Überladen. (Thomis et al., 2004)

7.3.2 Auswirkungen vom ACTN3 R577X Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining

Die Studie von Clarkson et al. (2005) beschäftigte sich damit, die Auswirkungen des ACTN3 Genotyps auf die Muskelgröße, isometrische und dynamische Kraft des Unterarmbeugers und -strecker bei Frauen und Männern bei einem zwölfwöchigen Krafttraining herauszufinden. Die Hypothese lautete, dass die XX Homozygoten geringere Muskelkraft zu Beginn des Trainingsprogramms haben, verglichen mit den RR Homozygoten und dass der XX Genotyp weniger Kraft- und Muskelmassegewinn als Response auf das Krafttraining bringt als der RR Genotyp. 355 Frauen und 247 Männern im Alter von 18 bis 40 Jahren vollzogen ein zwölfwöchiges Krafttraining des Unterarmbeugers und -strecker. Ermittelt wurden die isometrische Ellenbogenflexionskraft, sowie die dynamische Bizepskraft zu Beginn und am Ende der Studie. Die Übungen wurden nur mit dem nicht dominanten Arm durchgeführt. 96 Personen wurden nach dem ACTN3 R577X Polymorphismus genotypisiert und in die folgenden drei Genotyp-Gruppen geteilt: RR, RX und XX. Die Ergebnisse waren nicht eindeutig, denn nicht alle Personen verbesserten ihre Muskelgröße und Muskelkraft. Die Veränderungen der Muskelgröße reichten von -2% bis +59%, der dynamischen Kraftgewinne von 0% bis 250% und der maximalen Kontraktion von -32% bis +149%. Die Männer hatten einen um ca. 2,5% höheren Gewinn der Querschnittsfläche, verglichen mit den Frauen. Trotz des größeren absoluten Gewinns der Männer, waren die relativen Gewinne der beiden Kraftmessungen bei den Frauen größer, mit der Begründung, dass die Frauen zu Beginn der Studie ein geringeres Kraftpotential aufwiesen. Die Probandinnen hatten daher durch das Krafttraining einen signifikant größeren Gewinn sowohl an isometrischer Kraft als Männer

(22 vs. 16%), als auch an dynamischer Kraft (64 vs. 40%). Bei den männlichen Teilnehmern gab es keinen signifikanten Unterschied der beobachteten Phänotypen zwischen den Genotypen. Jedoch bei jenen Frauen, deren Phänotyp signifikant mit dem ACTN3 Genotyp in Verbindung standen, zeigten sich Veränderungen bezüglich maximaler Muskelkontraktion vor dem Training, absoluter und relativer Steigerung der dynamischen Kraft nach dem Training. Die Verbindung des ACTN3 R577X Genotyps mit der Muskelkontraktionskraft vor, genauso wie mit der dynamischen Kraftresponse nach dem Training war signifikant. Die ACTN3 RR Homozygoten wiesen kleinere Steigerungen der relativen und absoluten dynamischen Kraft auf, verglichen mit den XX Homozygoten. Der ACTN3 Genotyp war in dieser Untersuchung bei den Frauen zu einem bestimmten Grad verantwortlich für die Veränderungen des Phänotypen in Response auf ein Krafttraining des Unterarms. 2,1% bzw. 1,8% der Variabilität der absoluten bzw. der relativen Veränderungen der Kraft des Ein-Wiederholungsmaximums basierten auf dem Effekt des Genotyps. Auch 2,2% der maximalen Kontraktionskraft vor dem Training wurden vom Genotyp bestimmt. In Abbildung 13 ist der Trend ist zu sehen, dass die Frauen mit dem RR Genotyp am wenigsten dynamische Kraft entwickelten, und dass jene mit der XX Variante die größte Steigerung des Ein-Wiederholungsmaximums aufwiesen. Der RX Genotyp war hier mittig platziert.

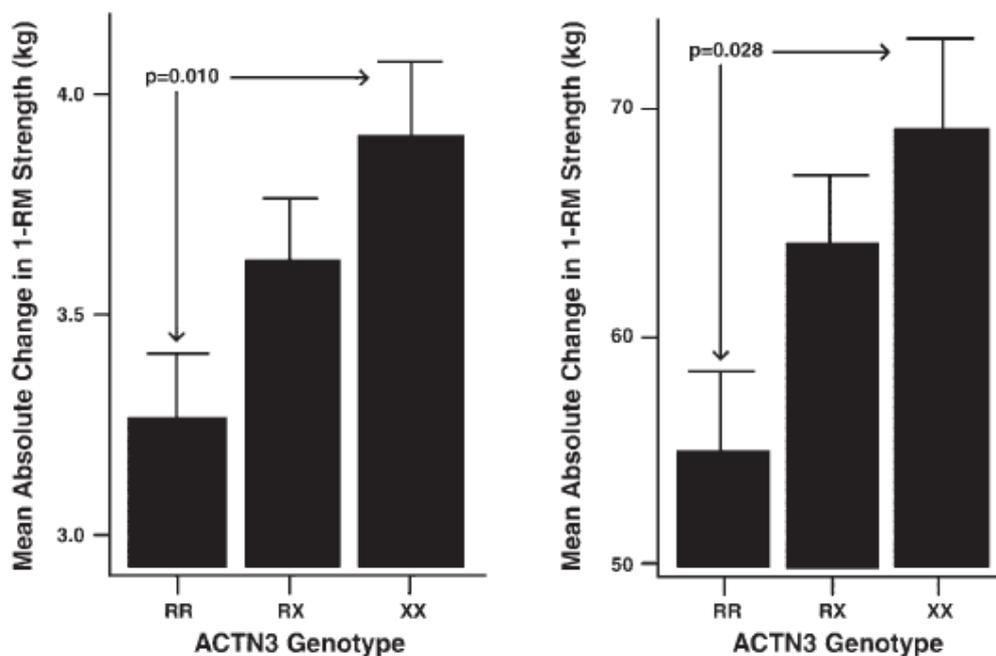


Abb.13:Verhältnis von ACTN3 R577X Genotypen mit dem Kraftgewinn durch das dynamische Krafttrainingsprogramm bei Frauen (Clarkson et al., 2005, S.161)

Ganzheitlich gesehen gab es einen größeren Anstieg der relativen Kraft des Ein-Wiederholungsmaximums (ca. 60%) als der maximal willkürlichen Kontraktionskraft (ca. 20%). Die Abwesenheit des ACTN3 Proteins führte zu einer größeren Response auf das Krafttraining, verglichen mit der Präsenz des Proteins. Das ACTN3 577R Allel scheint demnach vorteilhaft für das Generieren maximaler Kraft zu sein. Die Daten haben ergeben, dass der ACTN3 Genotyp verantwortlich für ca. 2% der Variation der Kraftgewinne bei Frauen war. Da in dieser Untersuchung keine Verbindung zwischen dem ACTN3 R577X Genotyp und dem Muskelphänotyp bei den männlichen Teilnehmern hergestellt werden konnte, ist es lediglich möglich, dass der ACTN3 Genotyp einen noch kleineren Effekt auf die Muskulatur bei Männern als bei Frauen hat. Die Studie hat keine eindeutige Erklärung von ACTN3 in Verbindung zur Kraft ergeben. Es wurde jedoch angenommen, dass ACTN3 einer von vielen genetischen Faktoren sei, die zu genetischer Variation in der Muskelleistung und Adaptation zu körperlichem Training führen. (Clarkson et al., 2005)

7.3.3 Auswirkungen vom Myostatin K153R Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining

Ivey et al. (2000) untersuchten in Ihrer Studie das Myostatin-Gen in Verbindung mit Krafttraining. Sie sollten herausfinden, welche Rolle der Myostatin Genotyp für die Response der Muskelmasse auf Krafttraining spielt und ob es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Das Myostatin-Gen erklärte die hypertrophe Antwort auf das Krafttraining allerdings nicht. Laut den Ergebnissen beeinflusste das Altern die Reaktion der Muskelmasse auf Krafttraining bzw. Detraining nicht, allerdings waren geschlechtsspezifische Unterschiede zu erkennen. Verglichen mit den Frauen, bauten die Männer in der Studie bei Krafttraining doppelt so viel Muskelvolumen auf, verloren jedoch auch doppelt so viel bei Ruhigstellung der Muskulatur. Der Myostatin Genotyp konnte die beobachteten Unterschiede nicht erklären. Es gab insgesamt 45 Probanden und Probandinnen, wovon 11 junge Männer, 11 junge Frauen, 12 ältere Männer und 11 ältere Frauen waren. Alle waren Personen mit vorwiegend sitzender Tätigkeit und betrieben nicht regelmäßig körperliches Training. Gemessen wurden die Oberschenkelvolumen beider Beine nach dem Training bzw. nach den 31 Wochen Detraining. Das Trainingsprogramm dauerte neun Wochen. Es wurde dreimal pro Woche ein unilaterales Krafttraining mit fünf Sets des Knieextensors des dominanten Beins durchgeführt. Die Detraininggruppe setzte ihr normales Leben fort, ohne regelmäßig Bewegung zu betreiben.

Die Ergebnisse zeigten, dass das Muskelvolumen bei allen Gruppen im dominanten Bein stärker anstieg als im untrainierten. Es gab ein Ungleichgewicht der Response auf das Krafttraining zwischen den jungen Frauen und Männern, sowie zwischen den älteren Personen. Ein signifikanter Unterschied in der Muskelvolumenresponse zwischen den vier Gruppen blieb aus. Es gab jedoch, wie in Abbildung 14 zu sehen ist, einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied bei den Jungen im Muskelvolumen als Reaktion auf das Krafttraining. Die Männer erreichten durch Krafttraining einen signifikant höheren Muskelzuwachs als die Frauen. (Ivey et al., 2000)

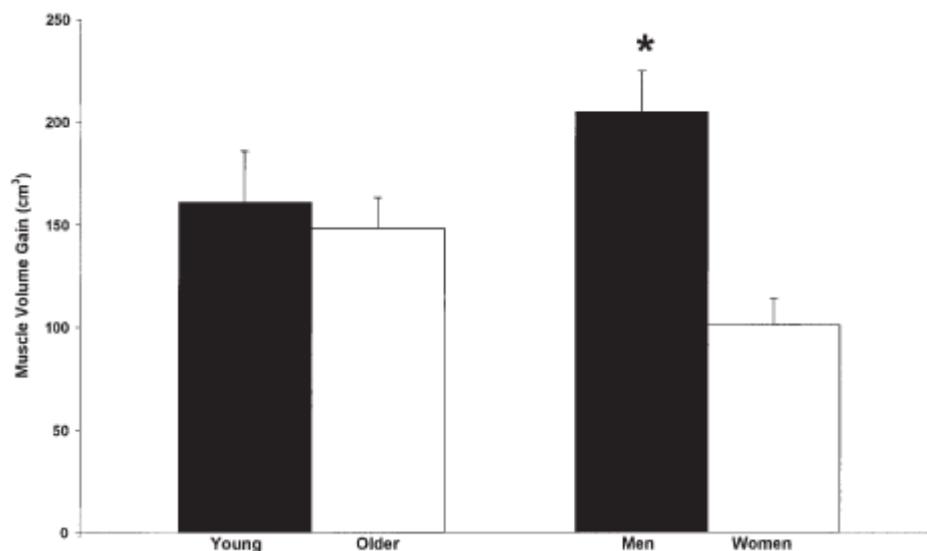


Abb. 14: Unterschiede in der Zunahme von Muskelvolumen (Ivey et al., 2000, S.646)

Das Myostatin Arg Allel (Lys 153 Arg Polymorphismus), wurde nur bei fünf Probandinnen der gesamten Kohorte beobachtet. Es zeigte sich der Trend, dass sich der Genotyp als Response auf das Krafttraining auf das Muskelvolumen auswirkte. Diese Frauen hatten eine um 68% höhere Steigerung im trainierten Muskel mit Krafttraining, verglichen mit jenen Frauen ohne Genvariante. Es wurde daher angenommen, dass der Myostatin Genotyp eine wichtige Rolle in der Response des Muskelvolumens auf Krafttraining spielt. Ivey et al. (2000) kamen zu dem Ergebnis, dass die hypertrophe Antwort auf Krafttraining nicht mit dem Alter abgeschwächt sein kann, sondern dass der alternde Muskel seine Kapazität behält, um einen Krafttrainingsstimulus vollkommen zu adaptieren. Der Myostatin Genotyp erklärte nicht die signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede der Response des Muskelvolumens auf das Krafttraining. Die relative Erhöhung des Muskelvolumens nach dem

neun wöchigen Krafttraining betrug 11-12%. Verbessert wurden sowohl die Muskelkraft als auch die Muskelmasse. Die jungen Männer waren die einzigen, die über die 31 Wochen Detraining ihre Muskelmasse halten konnten, was bedeutet, dass sie die stärksten Responder zum Krafttraining waren. (Ivey et al., 2000)

In der Studie von Thomis et al. (2004) wurden vier Polymorphismen innerhalb des Myostatins erforscht. Das Myostatin R153 Allel wurde mit einer niedrigen Kraft zu Beginn und höherem Kraftgewinn als Response auf das Krafttraining in Verbindung gebracht. Das Trainingsprogramm dauerte zehn Wochen, wobei die Ellenbogenflexoren mittels Ein-Wiederholungsmaximum trainiert wurden. Von insgesamt 57 Männern hatte hier nur einer den K153R Genotyp. Bei dieser Person war kein außergewöhnlicher Pretrainings- oder Trainingsresponse Phänotyp zu beobachten. Die unterschiedlichen Effekte des Myostatin K153R Polymorphismus' auf spezifische Muskelgruppen könnten daher in Zusammenhang mit der Expression von Myostatin stehen, welche vom Muskelfasertyp abhängig ist. (Thomis et al., 2004)

7.3.4 Auswirkungen vom CNTF 1357 G zu A Polymorphismus auf die Response auf ein Krafttraining

Walsh et al. (2009) führten eine Studie durch, um herauszufinden, ob der CNTF 1357 G zu A Polymorphismus die Response von Muskelkraft und -größe auf Krafttraining bei jungen gesunden Männern und Frauen beeinflussen kann. Da das CNTF A1357 Allel bereits in bisherigen Untersuchungen mit dem Verlust des funktionellen CNTF Proteins und einer niedrigeren Muskelkraft assoziiert wurde, nahmen Walsh et al. (2009) an, dass jene Träger des A1357 Allels signifikant niedrigere Gewinne der Muskelkraft nach einem zwölfwöchigen Krafttraining haben werden als jene mit einem reinerbigen CNTF G1357 Allel. Untersucht wurden insgesamt 452 gesunde, junge Frauen und 302 Männer im Alter von 18 bis 39, die zuvor kein Krafttraining betrieben haben und keine Proteine supplementierten. Die Körperparameter und das Kraftpotential wurden vor und nach dem zwölfwöchigen Krafttrainingsprogramm gemessen. Trainiert wurde die Muskulatur des nicht dominanten Oberarms zwei Tage pro Woche für 45-60 Minuten. Die Veränderungen der Muskelkraft als Response auf das Krafttraining wurden in absoluten und relativen Werten dargestellt. Die maximal willkürliche Muskelkontraktion vor dem Training unterschied sich nicht in den CNTF 1357 G zu A Genotyp-Gruppen der Frauen und Männer voneinander. Die isometrische

Kraft stieg nach dem Training im trainierten Arm in den CNTF 1357 G zu A Genotyp Gruppen, unabhängig vom Geschlecht. Die Frauen mit dem homozygoten G1357 Allel hatten mehr Steigerung der maximal willkürlichen Muskelkontraktion als die Trägerinnen des A1357 Allels. Keine signifikanten Assoziationen bezüglich des Genotyps waren bei den Männern zu sehen. Im untrainierten Arm gewannen jene Frauen mit dem reinerbigen CNTF G1357 Allel mehr absolute und allometrische Kraft des Ein-Wiederholungsmaximums als jene Trägerinnen des CNTF A1357 Allels. Keine signifikanten Assoziationen bezüglich des Genotyps waren bei den Männern zu sehen. Weder im trainierten noch im untrainierten Arm unterschied sich die Querschnittfläche des biceps brachii Muskel zwischen den CNTF 1357 G zu A Genotyp Gruppen vor und nach dem Training bei Frauen und Männern. Der CNTF 1357 G zu A Polymorphismus schien demnach nur einen kleinen Beitrag zur interindividuellen Response der Muskelkraft auf Krafttraining zu haben. Außerdem zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen, die den CNTF G1357G Genotyp aufwiesen, gewannen signifikant mehr absolute Kraft des Ein-Wiederholungsmaximums im trainierten Arm als die Trägerinnen des CNTF A1357 Allels im Vergleich vor und nach dem Training. Bei den Männern wurden diese Verbindungen nicht beobachtet. Nur bei den Frauen bestätigte sich die Hypothese, dass die Präsenz des A1357 Allels niedrigere Kraftgewinne nach dem zwölfwöchigen Training bedeutet, verglichen mit dem homozygoten G Allel. Der CNTF 1357 G zu A Polymorphismus erklärte daher nur einen geringen Teil der Variabilität der Response von Muskelkraft auf Training bei Frauen. (Walsh et al., 2009)

In der Studie von Mars et al. (2007) wurden vier Polymorphismen im CNTF und seinem Rezeptor CNTFR untersucht. Ermittelt wurden die Effekte eines Krafttrainingsprogramms bei 102 Frauen und 99 Männern im Alter zwischen 60 und 80 Jahren. Die Hypothese der Männer lautet, dass die A Allel Träger im G zu A Polymorphismus und jene C Allel Homozygoten der C-1703T Variante weniger Kraft als GG Homozygoten bzw. T Allel Träger produzierten. Bei den Frauen erwartete man, dass die Präsenz des A Allels im G zu A Polymorphismus mit einem A Allel in der T1069A Variante geringere Kraftlevels bedeutete, verglichen mit den GG bzw. TT Homozygoten. Die Ergebnisse zeigten, dass bei den Frauen die GA Heterozygoten weniger isometrische Kraft bei 150° Flexion als die reinerbigen GG und AA Personen hatten, bezogen auf den G zu A Polymorphismus. Bei den Männern wurde kein signifikanter Zusammenhang von CNTF zu den Veränderungen der Phänotypen gefunden. Neben dem G zu A Polymorphismus standen drei weitere Varianten unter Betrachtung, wobei nur CNTFR C-1703T signifikante Ergebnisse lieferte. Die T Allel Träger produzierten mehr

isometrische, konzentrische und exzentrische Knieflexionskraft als die CC Homozygoten. Außerdem generierten die T Allel Träger bei der isometrische Knieextension bei einem Drehmoment von 120° und bei der konzentrischen bei 240° mehr Kraft als die CC Homozygoten. (Mars et al., 2007)

7.3.5 Auswirkungen vom Polymorphismus im insulinähnlichen Wachstumsfaktor I auf die Response auf ein Krafttraining

Kostek et al. (2005) beschäftigten sich in ihrer Studie mit der Reaktion der Muskelkraft auf Krafttraining bei Älteren, bei Beeinflussung durch den insulinähnlichen Wachstumsfaktor I (IGF-I) Genotyp. Die Gabe exogener Wachstumshormone soll zu einer Steigerung der Zirkulation der IGF-I Levels führen. Die Isoforme von IGF-I, die vom Skelettmuskel produziert werden, sind sehr wichtig für das Muskelwachstum, wichtiger als die zirkulierenden Isoforme selbst. Den Polymorphismus im insulinähnlichen Wachstumsfaktor I, der mit der Expression der Levels von IGF-I in Verbindung steht, sehen Kostek et al. (2005) als nützlichen Marker für die Muskelphänotypen. Es wird in der Studie angenommen, dass der IGF-I Genotyp die Skelettmuskelmasse und Muskelkraft als Reaktion auf Krafttraining beeinflusst. Teilnehmer und Teilnehmerinnen waren 35 gesunde und inaktive Frauen, sowie 32 Männer im Alter zwischen 52 und 83 Jahren. Die Probanden und Probandinnen wurden genotypisiert und in folgende drei Gruppen gegliedert: Allel 192 Homozygoten, Allel 192 Heterozygoten und Abwesenheit des Allels 192. Die Körperkomposition jeder Person wurde bestimmt, die fettfreie Masse des gesamten Körpers, die Fettmasse und der Fettgehalt wurden in Prozent erfasst. Um das Kraftpotenzial zu ermitteln, wurde das Ein-Wiederholungsmaximum bestimmt, sowie die Knieextension vor und nach dem Training. Alle Messungen erfolgten vor und nach dem zehnwöchigen, unilateralen Beintraining. Trainiert wurde der Knieextensor des dominanten Beins dreimal pro Woche. Die Untersuchungen ergaben, dass es im Vergleich zu den Nichtträgern bei den Trägern des 192 Allels zu einem signifikanten Anstieg des Ein-Wiederholungsmaximums, bezogen auf Geschlecht und Alter, kam. Alle Gruppen wiesen eine signifikante Verbesserung aufgrund des Trainings auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied des Ein-Wiederholungsmaximums zwischen den 192 Homozygoten und den Heterozygoten. Alle Gruppen zeigten Verbesserungen des Muskelvolumens und der Muskelqualität als Response auf das Krafttrainingsprogramm. Die trainingsinduzierte Steigerung des Muskelvolumens der 192

Träger war allerdings nur annähernd signifikant größer als die Steigerung des Volumens bei den Nichtträgern. Die Personen mit dem homozygoten 192 Allel unterschieden sich im Muskelvolumen und der Muskelqualität nicht signifikant von den Heterozygoten und den Nichtträgern als Antwort auf das Training. Die folgende Tabelle 10, sowie Abbildung 15 und 16, veranschaulichen diese Ergebnisse.

Tab.10: IGF1 192 Cytosin Adenin Wiederholungspolymorphismus

	192 Homozygotes		192 Heterozygotes		All Other Genotypes	
	Baseline	After training	Baseline	After training	Baseline	After training
<i>Trained leg</i>						
Muscle volume, ml	1,470±33	1,590±37*	1,360±38	1,510±43*	1,330±74	1,440±75*
Muscle quality, N/ml (×10 ³)	157±6	187±5*	163±5	191±4*	160±7	176±6*
1 RM, N	231±8	298±12*	222±8	289±8*	213±15	253±15*
<i>Untrained leg</i>						
Muscle volume, ml	1,415±48	1,413±48	1,306±40	1,316±46	1,322±76	1,333±79
Muscle quality, N/ml (×10 ³)	153±8	170±9	163±5	176±6	137±10	153±9
1 RM, N	217±12	240±11	213±11	231±11	181±18	204±19

Values are means ± SE. *Significantly different from baseline ($P < 0.01$). All values are corrected for mean age (68 yr) and sex (50/50 ratio).

Quelle: Kostek et al. (2005, S.2151)

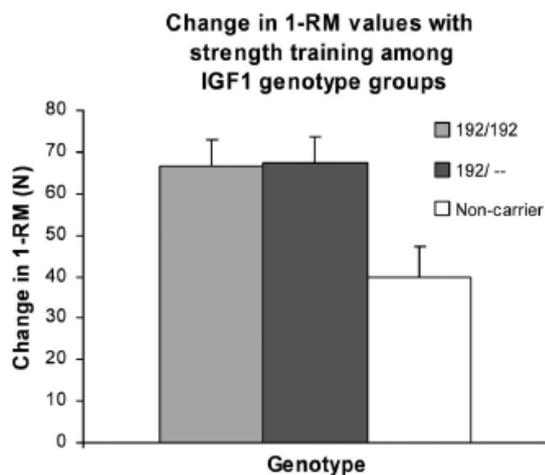


Abb.15: Veränderungen der Muskelkraft der drei Vergleichsgruppen (Kostek et al., 2005, S.2152)

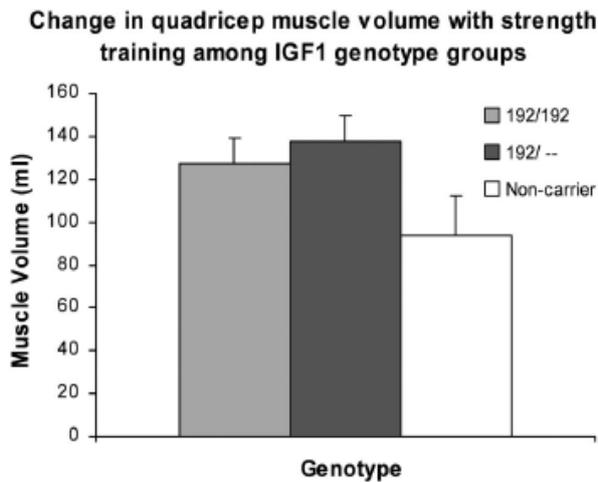


Abb.16: Veränderungen des Muskelvolumens des Quadrizeps der drei Vergleichsgruppen (Kostek et al., 2005, S.2152)

Die Ergebnisse der Studie bestätigten die Hypothese eines Einflusses des IGF-I Genotyps auf die Response auf das Krafttraining. Die Untersuchung hat bestätigt, dass der insulinähnliche Wachstumsfaktor I für den Muskelverlust im Alter mitverantwortlich ist. Jene älteren Probanden und Probandinnen, die Träger des 192 Allels am IGF-I Ort waren, verzeichneten durch Krafttraining größere Kraftgewinne als die Nichtträger gleichen Alters. (Kostek et al., 2005)

7.3.6 Auswirkungen vom Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen auf die Response auf ein Krafttraining

Riechman et al. (2004) untersuchten in ihrer Studie, ob die genetischen Varianten im Interleukin 15 Rezeptor- α Gen und in den Interleukin 15 Plasmakonzentrationen mit den Veränderungen von Muskelmasse, -kraft und -qualität nach einem hochintensiven Krafttraining in Verbindung stehen. 76 Männer und 77 Frauen im Alter von 18 bis 31 Jahren vollzogen dazu ein zehnwöchiges Krafttraining. Die Probanden und Probandinnen waren gesund, inaktiv, nahmen keine anabolen Steroiden oder anderen Supplementierungen zu sich und betrieben kein zusätzliches Krafttraining. Erfasst wurden die Körperhöhe, das Gewicht, sowie der Umfang der Arme und Oberschenkel. Das Krafttraining wurde dreimal pro Woche durchgeführt und dauerte insgesamt zehn Wochen, trainiert wurde an Maschinen mit 80% des Ein-Wiederholungsmaximums. Gesucht wurde nach genetischen Varianten im Interleukin 15

Rezeptor Gen. Die Probanden wurden als Träger eines CC, CA, AA, AG oder GG Genotyps charakterisiert. Die Polymorphismen im Exon 7, im Exon 4 und Exon 5 an der Intron-Exon-Grenze wurden genotypisiert als PstI Genotyp, sowie BstNI und HpaII Haplotype. Sowohl der PstI als auch der BstNI Genotype wurde mit der Response der Muskelmasse auf Krafttraining in Verbindung gebracht. Es kam zu einem Anstieg der Muskelmasse von 7,1% bzw. 3,5%. Der Exon 7 PstI C zu A Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen wurde mit signifikant höheren Gewinnen an Muskelmasse in Verbindung gebracht, jedoch mit reduzierter Muskelqualität. Die Genotype im Exon 4 wurden auch mit einer deutlichen Verbesserung der Magermasse, unabhängig von der PstI Variation, signifikant assoziiert. In dieser Studie hatte die AA PstI Genotyp Gruppe eine niedrigere Response der Muskelqualität als die CA und CC Gruppe, wie Tabelle 11 grafisch deutlich macht. Die PstI AA Gruppe hatte zwar die größte hypertrophe Response auf das Krafttraining, jedoch die geringste Kraftzunahme.

Tab.11: Response des IL-15 Rezeptor PstI Genotyps auf Krafttraining

	CC	CA	AA
Lean mass gain, kg	0.8±0.2	1.6±0.2	2.0±0.3*
Lean mass gain, %	1.3±0.4	2.9±0.3	3.8±0.5*
Arm circ gain, %	3.0±0.5	4.2±0.4	5.1±0.7*
Leg circ gain, %	0.1±0.5	1.3±0.4	2.2±0.7*
Arm strength gain, %	49±3	44±3	42±4
Leg strength gain, %	41±3	39±2	36±4
Arm MQ gain, %	44±3	39±3	32±4*
Leg MQ gain, %	41±3	37±3	28±4*

Values are means \pm SE. Arm strength = triceps extension + biceps curl 1 repetition maximum (1 RM), leg strength = hamstring curl + leg extension 1 RM. Arm muscle quality (MQ) = (1 RM biceps + 1 RM triceps)/arm circumference. Leg MQ = (1 RM hamstring curl + 1 RM leg extension)/thigh circumference. * $P < 0.05$ for genotype (analysis of covariance).

Quelle: Riechman et al. (2004, S.2216)

Auch die Plasmakonzentrationen der Interleukin 15 Proteine waren in Response auf das Krafttraining signifikant gesteigert, jedoch wurden diese nicht mit dem IL15RA Genotyp assoziiert. (Riechman et al., 2004)

8. Diskussion

8.1 Allgemeine Diskussion

Zu den einzelnen Polymorphismen wurde Forschung unterschiedlichen Ausmaßes betrieben, daher variiert die Anzahl der Studien sehr. Laut Garatachea & Lucía (2011) ist der ACE I/D Polymorphismus die am besten erforschte genetische Variation im Hinblick auf die körperliche Fitness Phänotypen bei Menschen. Derzeit können noch keine eindeutigen Aussagen zu den Themen „Auswirkungen von genetischen Varianten auf die Erkrankung von Sarkopenie“ und „Auswirkungen von genetischen Varianten auf die Response auf ein Krafttraining“ gemacht werden. Es gibt zwar bereits einige Studien, die sich mit diesem Bereich beschäftigen, allerdings werden in den Untersuchungen bereits aufgestellte Hypothesen teilweise widerlegt. Es existieren Tendenzen zu den verschiedenen Polymorphismen, jedoch ist noch viel Forschungstätigkeit notwendig, um zu klaren Ergebnissen zu kommen. Man weiß bereits, dass die Genetik zu einem gewissen Grad die Muskelmasse und Muskelkraft bestimmt und dadurch an der Erkrankung von Sarkopenie beteiligt ist, aber auch hier variieren die Werte stark von 31% bis zu 95%. (Mars et al., 2007)

Stellt man sich die Frage, warum die Studien zu konträren Ergebnissen kommen, so muss man die Rahmenbedingungen und das Studiendesign beachten. Daher ist die Auswahl der Studien hierfür ein wichtiges Kriterium für die Vergleichbarkeit von Untersuchungen. Es wurden nur jene Studien für die vorliegende Magisterarbeit verwendet, die die Auswirkungen der ausgewählten Polymorphismen (ACE I/D Polymorphismus, ACTN3 R577X Polymorphismus, Myostatin K153R Polymorphismus, CNTF 1357 G zu A Polymorphismus, Polymorphismus im insulinähnlichen Wachstumsfaktor I & Polymorphismus im IL-15 Rezeptor- α Gen) auf Sarkopenie behandelten, sowohl in Response auf Krafttraining, als auch ohne. Desweiteren wurden nur die Ergebnisse von erwachsenen weißen Frauen und Männern herangezogen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind näher in Kapitel 5.3 beschrieben.

Probleme ergeben sich unter anderem aus den unterschiedlichen Studiendesigns, der Dauer einer Untersuchung und der Anzahl der Teilnehmer und Teilnehmerinnen. Zum Beispiel in der Studie von González-Freire et al. (2010) konnten lediglich drei Personen mit dem Myostatin K153R Polymorphismus rekrutiert werden. Aufgrund der zu kleinen Stichprobe konnten keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. Das Alter der Probanden und Probandinnen spielt eine sehr große Rolle. Da Sarkopenie erst im höheren Alter auftritt, ist es sinnvoll, sich auf Studien mit älteren Menschen zu konzentrieren. Allerdings gibt es nur

wenige Untersuchungen solcher Art, wie Mars et al. (2007), Kostek et al. (2005) und Charbonneau et al., 2008, die meisten Studien beschäftigen sich mit jungen Erwachsenen, wie Folland et al. (2000), Riechman et al. (2004), Thomis et al. (2004) und Williams et al. (2005). Außerdem darf man die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht vergessen. Die Eigenschaften der Teilnehmer und Teilnehmerinnen können ebenso Einfluss auf das Ergebnis haben. Die Hauptcharakteristika sind zwar in den ausgewählten Studien gleich, jedoch sind diese auch abhängig von der Definition. Zum Beispiel handelt es sich bei allen um gesunde und inaktive Menschen, die keine zusätzlichen Medikamente einnehmen.

Obwohl das Krafttrainingsprogramm der Untersuchungen sehr ähnlich war, gibt es auch hier gewisse Unterschiede. Trainiert wurden die Extensoren und Flexoren der verschiedenen Muskeln von acht (Williams et al., 2005) bis zwölf Wochen lang (Pescatello et al., 2006; Clarkson et al., 2005 & Walsh et al., 2009) mit unterschiedlicher Frequenz und Dauer einer Trainingseinheit. Je nach Hypothese wurde entweder die obere oder die untere Extremität untersucht.

8.2 Effekte von Polymorphismen auf Sarkopenie

Laut der aktuellen Forschung steht die ACE Aktivität mit der Muskelkraft in Verbindung. Sie hängt außerdem mit dem ACE Genotyp zusammen. Es konnten keine signifikanten Effekte des ACE I/D Polymorphismus auf die Muskelfunktion nachgewiesen werden, es existiert lediglich eine Tendenz. (Williams et al., 2005 & McCauley et al., 2008). Keine Unterschiede der Muskelkraft, bezogen auf den ACE Genotyp vermerkten Folland et al. (2000) und Pescatello et al. (2006), während die Untersuchung von Charbonneau et al. (2008) signifikante Ergebnisse brachte. Die Präsenz des D Allels bedeutete hier eine gesteigerte Ausprägung des Muskelphänotyps. Die Werte des Muskelvolumens bei den Männern und Frauen mit dem DD Genotyp waren höher als beim jenen mit dem II Genotyp. Die Ergebnisse zeigten, dass es eine Verbindung vom ACE I/D Genotyp mit dem Muskelvolumen des Quadrizeps vor dem Training geben muss, sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

Beim ACTN3 R577X Polymorphismus gab es in Bezug auf die phänotypischen Ausprägungen geschlechtsspezifische Unterschiede. Drei von vier Studien lieferten übereinstimmende Ergebnisse. So konnte die Annahme geringerer Kraftfähigkeit des weiblichen XX Genotyps bestätigt werden, verglichen mit den RX und RR Genotyp Frauen. Umgekehrt bedeutet das, dass sich das ACTN3 577R Allel vorteilhaft auf die Muskelkraft

auswirkt. Je älter die Probandinnen waren, desto deutlicher war dieser Effekt. (Yang et al., 2003, Clarkson et al., 2005 und Walsh et al., 2008) Laut Yang et al. (2003) waren die Ergebnisse, bezogen auf die sportliche Leistung von Elitesportlerinnen, hoch signifikant. McCauley et al. (2008) hingegen, konnten keinen Einfluss des ACTN3 R/X Polymorphismus' auf die Muskelfunktion nachweisen. In der Studie von Clarkson et al. (2005) war die Verbindung des ACTN3 R577X Genotyps mit der Muskelkontraktionskraft signifikant. Bei den männlichen Probanden war jedoch kein signifikantes Zusammenspiel des ACTN3 R577X Polymorphismus' mit der Muskelkraft zu erkennen.

Im Bezug auf den K153R Polymorphismus im Myostatin gab es nur eine Studie, daher ist keine eindeutige Aussage möglich. Laut den Ergebnissen dieser Untersuchung scheint der Myostatin K153R Polymorphismus aber keinen negativen Einfluss auf die Muskelkraft und funktionale Kapazität älterer Frauen zu haben. (González-Freire et al., 2010)

Eine Studie von zwei, die sich mit dem CNTF 1357 G zu A Polymorphismus beschäftigten, verzeichnete geschlechtsspezifische Ergebnisse, allerdings ohne Signifikanz. Es zeichnete sich der Trend ab, dass die AA homozygoten Frauen weniger konzentrische Knieflexionskraft produzierten als die Frauen mit dem GG und GA Genotyp. (Mars et al., 2007) Walsh et al. (2009) berichten von keinem Unterschied aller Genotyp Gruppen, sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern, ermittelt an der maximal willkürlichen Muskelkontraktionskraft. Signifikante Ergebnisse bei den Männern gab es jedoch bei einer Variante des Rezeptors des CNTFs, der CNTFR C-1703T Variante. Männer mit dem C Allel produzierten weniger konzentrische Knieflexionskraft als die TT Genotyp Gruppe. Bei Frauen blieben hier die signifikanten Ergebnisse aus. (Mars et al., 2007)

8.3 Effekte von genetischen Varianten auf die Response auf ein Krafttraining

Krafttraining alleine kann bereits eine robuste Muskelproteinsynthese-Antwort stimulieren. Die Nachforschungen von Breen & Phillips (2011) belegen weiters, dass Krafttraining in Kombination mit der zusätzlichen Einnahme von Aminosäuren die beste anabole Antwort eines alternden Muskels hervorrufen kann. Zusätzlich zum Proteinverbrauch steigert körperliche Aktivität die Raten der Muskelproteinsynthese, wodurch die Netto Protein Balance, definiert als die Differenz zwischen Skelettmuskel-Proteinsynthese und dem Breakdown, verbessert wird. Eine negative Netto Protein Balance würde einen eventuellen Verlust der Skelettmuskelproteine bedeuten. Es wird angenommen, dass der Proteinbedarf mit

dem Alter zunimmt und dass der Muskelproteinmetabolismus bei gebrechlichen älteren Menschen beeinträchtigt ist. (Breen & Phillips, 2011)

„While both aerobic and strength conditioning are highly recommended, only strength training can stop or reverse sarcopenia.“ (Evans, 2004, S.607)

Diese Aussage bezieht sich auf den Vergleich von aerobem Training zu Krafttraining. Die Recherche von Evans (2004) hat ergeben, dass beide Trainingsarten für einen gesunden Lebensstil empfohlen werden, jedoch nur Krafttraining die Erkrankung von Sarkopenie verzögern bzw. stoppen kann. Da Krafttraining den größten und effektivsten Nutzen auf die Kraftentwicklung haben soll, wird es laut aktueller Forschung als eine sinnvolle und sichere Intervention gegen Sarkopenie angegeben. (Ivey et al., 2000, Kostek et al., 2005 & Hughes et al., 2004 in: Burton & Sumukadas, 2010) Auch im Artikel von Taaffe et al. (2006) wird Krafttraining als effektive Maßnahme gegen den Verlust von Muskelqualität angeführt. Des Weiteren soll es die körperliche Funktion verbessern. Die Empfehlungen für Hypertrophietraining, die in Hinblick auf Sarkopenie angegeben werden, sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tab.7: Behandlungsmöglichkeiten

Exercises	8–10 that target the major muscle groups
Repetitions	8–12 per set. When able to achieve 12 repetitions, increase resistance so that 8 repetitions are possible
Sets	Minimum of 1, preferably 2–3 per exercise with 1–2 minutes rest between sets
Frequency	1–3 days per week with at least 48 hours between sessions
Velocity	2–3 seconds concentric and 2–3 seconds eccentric. Some sets of rapid concentric movements can also be included
Breathing	Normal breathing on each repetition (no breath holding)
Duration	Less than 1 hour

Quelle: Taaffe et al. (2006, S.132)

Diese Vorgaben sind an die offiziellen Trainingsempfehlungen des ACSM „American College of Sports Medicine“ angelehnt (Ratamess et al., 2009). Demnach sollte das Training aus acht bis zehn Übungen bestehen, die sich auf die größten Muskelgruppen beziehen. Jede Übung wird pro Set acht bis zwölf Mal wiederholt, um einen Hypertrophieiz bewirken zu können. Laut ACSM sind für ältere und gebrechliche Menschen zehn bis fünfzehn

Wiederholungen geeignet. Es sollten pro Trainingseinheit zwei bis drei Sets durchgeführt werden, mit ein bis zwei Minuten Pause dazwischen. Bis zu dreimal pro Woche sollte das Krafttraining absolviert werden, allerdings wird ein Abstand von 48 Stunden zwischen den Einheiten angeraten. Ein Training sollte kürzer als eine Stunde sein. (Taaffe et al., 2006)

Eine wesentliche Adaptation von Krafttraining ist die Zunahme von Muskelmasse. Es handelt sich hierbei nicht um einen Anstieg der Anzahl der Fasern, sondern um Hypertrophie, die Ausweitung der Muskelfasern. Krafttraining verbessert neuromuskuläre Effizienz, Muskelmasse und steigert den Muskelmetabolismus. Krafttraining, das exzentrische Kontraktionen provoziert, führt zu mehr Muskelschaden als konzentrische Aktionen. Mittels Muskelkontraktion kommt es zu einer vielfachen IL-6 Steigerung, welches ein essentieller Regulator von Satellitenzellen, d.h. Muskelstammzellen, ist. Bei Verletzung bzw. Beeinträchtigung der Muskulatur kommt es in Folge zu einer akuten Entzündung. Krafttraining wird trotzdem mit einem reduzierten Risiko einer Entzündung im Muskel assoziiert. Da Zytokine die Entzündungsresponse initiieren, spielen sie hier eine zentrale Rolle. Zytokine sind abgesonderte Proteine, die das Überleben, die Proliferation, die Spezialisierung und die Funktion der Immunzellen und anderen Organsystemen beeinflussen. Zytokine können von einer Vielzahl von Zellen, wie Neutrophile, aktivierte Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und beschädigte Muskelzellen ausgeschieden werden. (Cannon et al., 1998 in: Calle & Fernandez, 2010)

Die Probanden und Probandinnen aller Untersuchungen waren erwachsene, gesunde Menschen, die unmittelbar vor der Studie kein Krafttraining durchführten. Das Trainingsprogramm dauerte mindestens acht Wochen und wurde von den Teilnehmern und Teilnehmerinnen regelmäßig durchgeführt. Die zwei Studien von Pescatello et al. (2006) und Thomis et al. (2004) untersuchten die Effekte des Krafttrainings in Zusammenhang mit dem ACE I/D Polymorphismus in der oberen Extremität, während sich Charbonneau et al. (2008), Folland et al. (2000) und Williams et al. (2005) mit der unteren Extremität beschäftigten. Alle Ergebnisse zeigten aufgrund des Trainingsprogramms eine Verbesserung der Kraft in den drei ACE Genotypen, sowie in der jeweiligen Kontrollgruppe. Laut Charbonneau et al. (2008) weist bereits vor einem Krafttrainingsprogramm der ACE DD Genotyp ein größeres Muskelvolumen auf als der II Genotyp. Die Ergebnisse von Folland et al. (2000) und Pescatello et al. (2006) zeigten diesbezüglich keine Unterschiede. Die Annahme, dass das D Allel mehr Kraftpotential bedeutet, wird von der Studie von Thomis et al. (2004) nicht unterstützt. Hier war keine signifikante Response der D Allel Träger zum Krafttraining zu

erkennen. Auch die Daten von Williams et al. (2005) sagen aus, dass die Veränderungen der Muskelkraft nach dem Training unabhängig vom ACE Genotyp waren. Folland et al. (2000) kamen zu dem Schluss, dass die Response auf isometrisches Training stärker bei jenen Personen mit der ID bzw. DD Variante ausgeprägt ist, verglichen mit dem II Genotyp. Pescatello et al. (2006) hingegen meinten, dass die Gewinne der isometrischen Kraft beim II und ID Genotyp größer als bei den Personen mit der DD Variante waren. Thomis et al. (2004) wiederum betrachtete die konzentrische Kraft und folgerte aus den Ergebnissen, dass die I Allel Träger mehr Kraftgewinn hatten.

Die Abwesenheit des ACTN3 Proteins führte in der Studie von Clarkson et al. (2005) zu einer größeren Response auf das Krafttraining. Frauen verzeichneten mehr Kraftgewinn als Männer. Diese konnten ihre Muskelkraft zwar auch verbessern, allerdings war der Kraftgewinn nicht signifikant. Der dynamische Kraftgewinn war am größten. Aufgrund des geringsten Kraftpotentials zu Beginn der Untersuchung, war der dynamische Kraftgewinn am stärksten bei jenen Frauen mit dem XX Genotyp ausgeprägt.

Die Ergebnisse von Ivey et al. (2000) deuten darauf hin, dass die hypertrophe Antwort auf Krafttraining nicht mit dem Alter abgeschwächt ist, sondern der alternde Muskel die Kapazität behält, um einen Krafttrainingsstimulus vollkommen zu adaptieren. Thomis et al. (2004) beobachteten keinen außergewöhnlichen Pretrainings- oder Trainingsresponse Phänotyp. Es gab allerdings nur einen einzigen Probanden mit dem K153R Genotyp, daher ist das Ergebnis dieser Studie statistisch nicht repräsentativ.

Die Annahme beider Studien (Mars et al., 2007 & Walsh et al., 2009), dass jene Personen mit dem CNTF A1357 Allel nach einem Krafttraining niedrigere Gewinne der Muskelkraft haben als die Probanden und Probandinnen mit mindestens einem G Allel, wurde teilweise bestätigt. Der isometrische Kraftgewinn war bei den Trägerinnen des G1357 Allels, verglichen mit den A1357 Allel Trägerinnen, am größten. Trotz des signifikanten Kraftanstiegs scheint der CNTF 1357 G zu A Polymorphismus nur einen kleinen Beitrag zur interindividuellen Response der Muskelkraft auf Krafttraining zu haben. Außerdem gibt es anscheinend geschlechtsspezifische Unterschiede. Während bei den Männern kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, war bei den Frauen ein signifikanter Anstieg der isometrischen Kraft im trainierten und der dynamischen Kraft im untrainierten Arm zu beobachten. Die Ergebnisse von Mars et al. (2007) wiesen nicht nur auf geschlechts-, sondern auch auf altersspezifische Effekte hin. Bei den älteren Männern, die ein

Krafttrainingsprogramm absolvierten, hatten in der Untersuchung jene Träger des T Allels des CNTFR C-1730T Polymorphismus' mehr Kraft als die CC Homozygoten.

Der Studie von Kostek et al. (2005) ist zu entnehmen, dass das Krafttraining alleine, ohne Berücksichtigung der Genvarianten, zu einem Anstieg der Muskelkraft bei allen Probanden und Probandinnen führte. Trotzdem profitierten einige Personen vom Training mehr als andere. Jene ältere Menschen, die Träger des 192 Allels am IGF-I Ort waren, hatten durch das Krafttraining größere Kraftgewinne als die Nichtträger. Es gab jedoch zwischen Homozygoten und Heterozygoten keinen signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse von Riechman et al. (2004) zeigten, dass in Bezug auf den Polymorphismus im Interleukin 15 sowohl der PstI als auch der BstNI Genotype mit der Response der Muskelmasse auf Krafttraining in Verbindung gebracht wurde. Den größten und signifikanten Gewinn von 7,1% brachte der, sich im Exon 7 des IL-15 Rezeptor- α Gens befindliche, PstI C zu A Polymorphismus.

9. Conclusio

Die Forschung im Bereich Sarkopenie begann in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts. Obwohl es noch keine einheitliche und international anerkannte Definition von Sarkopenie gibt, wird dieses Phänomen als Gesundheitsproblem älterer Menschen bezeichnet, da es sich vorwiegend um die altersbezogene Reduktion der Muskelmasse und Muskelkraft handelt. (Burks et al., 2011; Greenlund & Nair, 2003; & St-Amand et al., 2001) Als Diagnose von Sarkopenie wird laut „European Working Group on Sarcopenia in Older People“ eine niedrige Muskelmasse, als auch eine geringe Muskelfunktion, sowie eine verringerte Muskelleistung angegeben. (Garatachea & Lucía, 2011) Aber auch hier fehlen noch international anerkannte Bestimmungen. Es gibt sehr viele verschiedene Ursachen, die zu einer Erkrankung von Sarkopenie beitragen können. Sowohl die Genetik als auch Umweltfaktoren spielen eine zentrale Rolle (Scott et al., 2011). Folgen der Erkrankung sind unter anderem Verlust der Mobilität aufgrund des Muskelabbaus, Gebrechen und somit auch der Fähigkeit, ein eigenständiges bzw. unabhängiges Leben führen zu können. (Wanagat et.al., 2001) Laut Forschungsergebnissen von Greenlund & Nair (2003) sind bei Frauen die Folgen von Muskelverlust auf die Muskelfunktion aufgrund ihrer geringeren Muskelmasse nicht so schwerwiegend wie bei den Männern. Als Präventionsmaßnahme werden vor allem körperliche Aktivität und richtige Ernährung, um den Proteinbedarf zu decken, angegeben. (Evans, 2004; Taaffe, 2006; Scott et a., 2011) Es gibt bereits die unterschiedlichsten Ansätze für Behandlungsmöglichkeiten. Krafttraining allerdings, gilt als die effektivste Behandlung mit den geringsten Nebenwirkungen. Auch eine Behandlung mit ACE Hemmern soll positive Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur haben und Sarkopenie entgegenwirken. (Burton & Sumukadas, 2010 & Kostek et al., 2005)

Die Ergebnisse der Studien sind trotz ähnlichem Studiendesign nicht einheitlich, sondern widersprechen sich teilweise sehr stark. Deshalb können aus den Resultaten lediglich Tendenzen gefolgert werden. Zu beachten sind desweiteren geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Die meisten Untersuchungen gibt es in Bezug auf Muskelabbau zum ACE I/D Polymorphismus. Bei diesem Gen wird die Präsenz des D Allels einer gesteigerten Ausprägung des Muskelphänotyps zugeschrieben. (Charbonneau et al., 2008; McCauley et al., 2008 & Williams et al., 2005)

Beim ACTN3 R577X Polymorphismus gibt es anscheinend nur bei Frauen signifikante Effekte. Die XX Variante bedeutet Mangel an Actinin 3, das für die Muskelstruktur und deren

Funktion benötigt wird. Daher wird das ACTN3 577R Allel als sich vorteilhaft auf die Muskelkraft auswirkend betrachtet. (Yang et al., 2003; Clarkson et al., 2005 & Walsh et al., 2008)

Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei Effekte nur bei Frauen zu erkennen sind, gibt es in Hinblick auf den CNTF 1357 G zu A Polymorphismus. Jene Frauen mit der AA Variante können mehr Kraft aufbauen als jene mit dem GG und GA Genotyp. (Walsh et al., 2009 & Mars et al., 2007)

Der Myostatin K153R Polymorphismus hat Auswirkungen auf die Kraftsteigerung nach einem Krafttraining. Da Myostatin ein natürlicher Hemmer des Muskelwachstums ist, muss diesem Gen entgegengewirkt werden, um im Alter starken Muskelabbau verhindern zu können. (Thomis et al., 2004 & Ivey et al., 2000) Die Untersuchung von González-Freire et al. (2010) hat ergeben, dass lediglich der weibliche RR Genotyp die Phänotypen zu beeinträchtigen scheint.

Das IGF-I ist eines der wichtigsten Gene, die für das Wachstum der Muskelmasse und der Muskelkraft verantwortlich sind. Den Ergebnissen von Kostek et al. (2005) zu Folge, wirkt sich die Präsenz des 192 Allels, das sich am Ort des insulinähnlichen Wachstumsfaktors befindet, positiv auf die Entwicklung der Muskulatur aus.

Der PstI C zu A Polymorphismus zeigt positive Effekte auf den Muskelphänotypen. Dieser befindet sich im Exon 7 des IL-15 Rezeptor- α Gens. (Riechman et al., 2004)

Es bedarf noch viel Forschungsarbeit, um zu eindeutigen Ergebnissen zu kommen und um effektive Behandlungen gegen Sarkopenie, abgesehen vom Krafttraining, anbieten zu können.

10.Literaturverzeichnis

10.1 Artikel

- Abney, M., McPeck, M. S. & Ober, C. (2001). Broad and narrow heritabilities of quantitative traits in a founder population. *The American Journal of Human Genetics*, 68 (5), 1302-1307.
- Baumgartner, R. N. (2000). Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 904, 437-448.
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., Garry, P. J. & Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147 (8), 755-763.
- Bohannon, R. W. & DePasquale, L. (2010). Physical Functioning Scale of the Short-Form (SF) 36: Internal Consistency and Validity With Older Adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 33 (1), 16-18.
- Borst, S. E. (2004). Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and Aging*, 33 (6), 548-555.
- Breen, L. & Phillips, S. M. (2011). Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutrition & Metabolism*, 8 (68), 1-11.
- Burks, T. N., Andres-Mateos, E., Marx, R., Mejias, R., Van Erp, C., Simmers, J. L., Walston, J. D., Ward, C. W. & Cohn, R. D. (2011). Losartan Restores Skeletal Muscle Remodeling and Protects Against Disuse Atrophy in Sarcopenia. *Science Translational Medicine*, 3 (82), 1-18.
- Burton, L. A. & Sumukadas, D. (2010). Optimal management of sarcopenia. *Clinical Interventions in Aging*, 5, 217-228.
- Calle, M. C. & Fernandez, M. L. (2010). Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutrition Research and Practice*, 4 (4), 259-269.
- Campbell, W. W., Trappe, T. A., Wolfe, R. R. & Evans, W. J. (2001). The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56, 373-380.
- Cannon, J. G. & St. Pierre, B. A. (1998). Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 179, 159-167.
- Cederholm, T. E., Bauer, J. M., Boirie, Y., Schneider, S. M., Sieber, C. C., & Rolland, Y. (2011). Toward a definition of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(3), 341-353.
- Chaput, J. P., Lord, C., Cloutier, M., Aubertin Leheudre, M., Goulet, E. D., Rousseau, S., Khalil, A. & Dionne, I. J. (2007). Relationship between antioxidant intakes and class I sarcopenia in elderly men and women. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 11 (4), 363-369.
- Charbonneau, D. E., Hanson, E. D., Ludlow, A. T., Delmonico, M. J., Hurley, B. F & Roth, S. M. (2008). ACE Genotype and the Muscle Hypertrophic and Strength Responses to Strength Training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40 (4), 677-683.
- Clarkson, P. M., Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Hubal, M. J., Urso, M., Price, T. B., Angelopoulos, T. J., Gordon, P. M., Moyna, N. M., Pescatello, L.

- S., Visich, P. S., Zoeller, R. F., Seip, R. L. & Hoffman, E. P. (2005). ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *Journal of Applied Physiology*, 99, 154-163.
- 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., Topniková, E., Vandewoude, M & Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39 (4), 412-423.
- Davison, K. K., Ford, E., Cogswell, M. & Dietz, W. (2002). Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, 1802-1809.
- Di Bari, M., Poll-Franse, L. V., Onder, G., Kritchevsky, S. B., Newman, A., Harris, T. B., Williamson, J. D., Marchionni, N. & Pahor, M. (2004). Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 961-966.
- Enright, P., L. (2003). The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care*, 48 (8), 783-785.
- Evans, W. J. (1995). What is sarcopenia? *The Journals of Gerontology Series A*, 50, 5-8.
- Evans, W. J. (2004). Protein Nutrition, Exercise and Aging. *Journal of the American College of Nutrition*, 23 (6), 601-609.
- Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Studenski, S., Fried, L. P., Cutler, G. B. & Walston, J. D. (2004). Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52 (4), 625-634.
- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., Van Kann, G. A., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., Meynard, C. D., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Guibert, F. K., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., Rooks, D., Sieber, C., Souhami, E., Verlaan, S. & Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12 (4), 249-256.
- Folland, J., Leach, B., Little, T., Hawker, K., Myerson, S., Montgomery, H. & Jones, D. (2000). Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Experimental Physiology*, 85 (5), 575-579.
- Friedman, P. J., Campbell, A. J. & Caradoc-Davies, T. H. (1985). Prospective trial of a new diagnostic criterion for severe wasting malnutrition in the elderly. *Age and Aging*, 14 (3), 149-154.
- Garatachea, N. & Lucía, A. (2011). Genes and the aging muscle: a review on genetic association studies. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 13 (8), 708-712.
- González-Freire, M., Rodríguez-Romo, G., Santiago, C., Bustamante-Ara, N., Yvert, T., Gómez-Gallego, F., Rexach, J. A. S., Ruiz, J. R. & Lucia, A. (2010). The K153R variant in the myostatin gene and sarcopenia at the end of the human lifespan. *American Aging Association*, 32, 405-409.
- Greenlund, L. J. S. & Nair, K. S. (2003). Sarcopenia – consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124, 287-299.

- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A. & Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *The Journals of Gerontology*, 49 (2), 85-94.
- Houston, D. K., Nicklas, B. J., Ding, J. Z., Harris, T. B., Tylavsky, F. A. & Newman, A. B. (2008). Dietary intake is associated with lean mass change in older community-dwelling adults: the health aging and body composition (The Health ABC Study) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87, 150-155.
- Hughes, V. A., Roubenoff, R., Wood, M., Frontera, W. R., Evans, W. J. & Singh, M. A. F. (2004). Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 475-482.
- Huygens, W., Thomis, M. A., Peeters, M. W., Aerssens, J., Janssen, R., Vlietinck, R. F. & Beunen, G. (2004). Linkage of myostatin pathway genes with knee strength in humans. *Physiological Genomics Journal*, 17 (3), 264-270.
- Ivey, F. M., Roth, S. M., Ferrell, R. E., Tracy, B. L., Lemmer, J. T., Hurlbut, D. E., Martel, G. F., Siegel, E. L., Fozard, J. L., Metter, E. J., Fleg, J. L. & Hurley, B. F. (2000). Effects of Age, Gender, and Myostatin Genotype on the Hypertrophic Response to Heavy Resistance Strength Training. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 55A (11), M641-M648.
- Jacobs, M. & Fox, T. (2008). Using the “Timed Up and Go/TUG” Test to Predict Risk of Falls. *Assisted Living Consult*, March/April, 16-18.
- Janssen, I. & Ross, R. (2005). Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 9, 408-419.
- Kjaer, M. & Jespersen, J. G. (2009). The battle to keep or lose skeletal muscle with ageing. *The Journal of Physiology (London)*, 587, 1-2.
- Kostek, M. C., Delmonico, M. J., Reichel, J. B., Roth, S. M., Douglass, L., Ferrell, R. E. & Hurley, B. F. (2005). Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults. *Journal Applied Physiology*, 98, 2147-2154.
- Liu, C. J. & Latham, N. K. (2003). Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database of systematic reviews*, CD002759.
- Loos, R., Thomis, M., Maes, H. H., Beunen, G., Claessens, A. L., Derom, C., Legius, E., Derom, R & Vlietinck, R. (1997). Gender-specific regional changes in genetic structure of muscularity in early adolescence. *Journal of Applied Physiology*, 82 (6), 1802-1810.
- Marcus, R. L., Brixner, D. I., Ghate, S. & LaStayo, P. (2012). Fat Modulates the Relationship between Sarcopenia and Physical Function in Nonobese Older Adults. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 1-6.
- Mars, G. D., Windelinckx, A., Beunen, G., Delecluse, C., Lefevre, J. & Thomis, M. A. I. (2007). Polymorphisms in the CNTF and CNTF receptor genes are associated with muscle strength in men and women. *Journal of Applied Physiology*, 102, 1824-1831.
- Marzetti, E., Calvani, R., Bernabei, R. & Leeuwenburgh, C. (2012). Apoptosis in Skeletal Myocytes: A Potential Target for Interventions against Sarcopenia and Physical Frailty – A Mini-Review. *Gerontology*, 58, 99-106.
- Marzetti, E., Carter, C. S., Wohlgemuth, S. E., Lees, H. A., Giovannini, S., Anderson, B., Quinn, L. S. & Leeuwenburgh, C. (2009). Changes in IL-15 expression and death-receptor

- apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle with aging and life-long calorie restriction. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130 (4), 272-280.
- Marzetti, E., Lees, H. A., Manini, T. M., Buford, T. W., Aranda, J. M., Calvani, R., Capuani, G., Marsiske, M., Lott, D. J., Vandenborne, K., Bernabei, R., Pahor, M., Leeuwenburgh, C. & Wohlgemuth, S. E. (2012). Skeletal Muscle Apoptotic Signaling Predicts Thigh Muscle Volume and Gait Speed in Community-Dwelling Older Persons: An Exploratory Study. *Public library of science*, 7 (2), 1-8.
- McCauley, T., Mastana, S. S., Hossack, J., McDonald, M & Folland, J. P. (2008). Human angiotensin-converting enzyme I/D and α -actinin3 R577X genotypes and muscle functional and contractile properties. *Experimental Physiology*, 94 (1), 81-89.
- McPherron, A. C., Lawler, A. M. & Lee, S. J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*, 387, 83-90.
- Morley, J. E., Abbatecola, A. M., Argiles, J. M., Baracos, V., Bauer, J., Bhasin, S., Cederholm, T., Coats, A. J. S., Cummings, S. R., Evans, W. J., Fearon, K., Ferrucci, L., Fielding, R. A., Guralnik, J. M., Harris, T. B., Inui, A., Kalantar-Zadeh, K., Kirwan, B. A., Mantovani, G., Muscaritoli, M., Newman, A. B., Rossi-Fanelli, F. R., Rosano, G. M. C., Roubenoff, R., Schambelan, M., Sokol, G. H., Storer, T. W., Vellas, B., Haehling, S. Yeh, S. S. & Anker, S. D. (2011). Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12 (6), 403-409.
- Nguyen, T. V., Howard, G. M., Kelly, P., J. & Eisman, J. A. (1998). Bone Mass, Lean Mass, and Fat Mass: Same Genes or Same Environments? *American Journal of Epidemiology*, 147 (1), 3-16.
- Pescatello, L. S., Kostek, M. A., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Seip, R. L., Price, T. B., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. N., Visich, P. S., Zoeller, R. F., Devaney, J. M. & Hoffman, E. P. (2006). ACE ID Genotype and the Muscle Strength and Size Response to Unilateral Resistance Training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38 (6), 1074-1081.
- Quinn, L. S., Anderson, B. G., Strait-Bodey, L. & Wolden.Hanson, T. (2010). Serum and Muscle Interleukin-15 Levels Decrease in Aging Mice; Correlation with Declines in Soluble Interleukin-15 Receptor Alpha Expression. *Experimental Gerontology*, 45 (2), 1-14.
- Raguso, C. A., Kyle, U., Kossovsky, M. P., Roynette, C., Paoloni-Giacobino, A., Hans, D., Genton, L. & Pichard, C. (2006). A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: role of physical exercise. *Clinical Nutrition*, 25 (4), 573-580.
- Ratamess, N. A., Alvar, B. A., Evetoch, T. K., Housh, T. J., Kibler, W. B., Kraemer, W. J. & Triplett, N. T. (2009). Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Official Journal of the American College of Sports Medicine*, 687-708.
- Reed, T., Fabsitz, R. R., Selby, J. V. & Carmelli, D. (1991). Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59-69. *Annals of Human Biology*, 18 (5), 425-432.
- Riechman, S. E., Balasekaran, G., Roth, S. M. & Ferrell1, R. E. (2004). Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *Journal of Applied Physiology*, 97, 2214-2219.

- Roberts, S. B., Young, V. R., Fuss, P., Heyman, M. B., Fiatarone, M., Dallal, G. E., Cortiella, J. & Evans, W. J. (1992). What are the dietary energy needs of elderly adults? *International Journal of obesity and related metabolic disorders*, 16, 969-976.
- Rolland, Y. & Vellas, B. (2010). Sarcopenia. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology* (7. Ausgabe), 68, 587-593.
- Rosenberg, I. H. (1997). Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*, 127, 990-991.
- Ryall, J. G., Schertzer, J. D. & Lynch, G. S. (2008). Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*, 9, 213-228.
- Sayer, A. A., Syddall, H., O'Dell, S. D., Chen, X. H., Briggs, P. J., Briggs, R., Day, I. N. & Cooper, C. (2002). Polymorphism of the IGF2 gene, birth weight and grip strength in adult men. *Age Ageing*, 31 (6), 468-470.
- Schaap, L. A., Pluijm, S. M. F., Deeg, D. J. H. & Visser, M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *American Journal of Medicine*, 119, 9-17.
- Scicchitano, B. M., Rizzuto, E. & Musarò, A. (2009). Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: the critical role of IGF-1. *Aging*, 1 (5), 451-457.
- Scott, D., Blizzard, L., Fell, J. & Jones, G. (2011). The epidemiology of sarcopenia in community living older adults: what role does lifestyle play? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2, 125-134.
- St-Amand, J., Okamura, K., Matsumoto, K., Shimizu, S. & Sogawa, Y. (2001). Characterization of control and immobilized skeletal muscle: an overview from genetic engineering. *FASEB*, 15, 684-692.
- Stenholm, S., Harris, T. B., Rantanen, T., Visser, M., Kritchevsky, S. B., & Ferrucci, L. (2008). Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11 (6), 693-700.
- Stenson, P. D., Mort, M., Ball, E. V. & Howells, K. (2009). The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Medicine*, 1 (13), 13.1-13.6.
- Studenski, S. (2009). What are the outcomes of treatment among patients with sarcopenia? *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 13 (8), 733-736.
- Taaffe, D. R. (2006). Sarcopenia. Exercise as a treatment strategy. *Australian Family Physician*, 35 (3), 130-133.
- Thomis, M. A. I., Huygens, W., Heuninckx, S., Chagnon, M., Maes, H. H. M., Claessens, A. L., Vlietinck, R., Bouchard, C. & Beunen, G. P. (2004). Exploration of myostatin polymorphisms and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype in responses of human muscle to strength training. *European Journal of Applied Physiology*, 92, 267-274.
- Van Kan, G. A., Cderbaum, J. M., Cesari, M., Dahinden, P., Fariello, R. G., Fielding, R. A., Goodpaster, B. H., Hettwer, S., Isaac, M., Laurent, D., Morley, J. E., Pahor, M., Rooks, D., Roubenoff, R., Rukove, S. B., Shaheen, A., Vamvakas, S., Vrijbloed, J. W & Vellas, B. (2011). Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 15 (10), 834-846.
- Visser, M. (2009). Towards a definition of sarcopenia--results from epidemiologic studies. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 13 (8), 713-716.

- Walsh, S., Kelsey, B. K., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. M., Visich, P. S., Zoeller, R. F., Seip, R. L., Bilbie, S., Thompson, P. D., Hoffman, E. P., Price, T. B., Devaney, J. M. & Pescatello, L. S. (2009). CNTF 1357 G 3 A polymorphism and the muscle strength response to resistance training. *Journal of Applied Physiology*, *107*, 1235-1240.
- Walsh, S., Liu, D., Metter, E. J., Ferrucci, L. & Roth, S. M. (2008). ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span. *Journal of Applied Physiology*, *105*, 1486-1491.
- Wanagat, J., Cao, Z., Pathare, P & Aiken, J. M. (2001). Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. *FASEB*, *15*, 322-332.
- WHO. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organisation Technical Report Series*, *894*, i-xii, 1-253.
- Williams, A. G., Day, S. H., Folland, J. P., Gohlke, P., Dhamrait, S. & Montgomery, H. E. (2005). Circulating Angiotensin Converting Enzyme Activity Is Correlated with Muscle Strength. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *37* (6), 944-948.
- Witham, M. D., Sumukadas, D. & McMurdo, M. E. T. (2008). ACE inhibitors for sarcopenia—as good as exercise training? *Age and Ageing*, *37*, 363-365.
- Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H., Eastal, S. & North, K. (2003). ACTN3 Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *The American Journal of Human Genetics*, *73*, 627-631.

10.2 Bücher

- Buddecke, E. (2002). *Molekulare Medizin. Eine systematische Einführung*. Landsberg/Lech: Ecomed Verlag.
- Ganten, D. & Ruckpaul, K. (2003). *Grundlagen der Molekularen Medizin*. (2. überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin: Springer-Verlag.
- Jacobi, G., Biesalski, H. K., Gola, U., Huber, J. & Sommer, F. (2005). *Kursbuch Anti-Aging*. Stuttgart: Thieme Verlag
- Janda, V. (2000). *Manuelle Muskelfunktionsdiagnostik*. (4.Auflage). München: Urban & Fischer Verlag.
- Passarge, E. (1994). *Taschenatlas der Genetik*. Stuttgart: Thieme Verlag.

11.Lebenslauf

Mein Name ist Elisabeth Sykora. Geboren wurde ich am 12.Mai 1989 in Wien und wohne seither in Mödling, in Niederösterreich. Sport ist mein großes Hobby, das ich von klein auf zu meinem Beruf machen wollte. Momentan sehe ich meine berufliche Zukunft in den Bereichen der trainingswissenschaftlichen Beratung und Betreuung, obwohl mich die Forschung auch sehr interessiert.

Während des Studiums habe ich so viele Zusatzqualifikationen erworben, wie mir möglich waren. So habe ich immer wieder Fortbildungen besucht und Ausbildungen rund um die Trainertätigkeit absolviert. Ich möchte immer am aktuellsten Stand sein, sowie mein Wissen weitergeben.

Ich habe im März 2012 mein Diplomstudium Spanisch, an der Romanistik der Universität Wien, abgeschlossen. Von Oktober 2012 bis Mai 2013 war ich auf Mallorca als Sprachassistentin tätig und habe somit die Chance bekommen, meine sprachlichen Kompetenzen zu perfektionieren. Mein zukünftiges Berufsfeld allerdings sehe ich in der Sportwissenschaft.

Berufserfahrungen im Bereich Sport

März 2013 – Mai 2013	Praktikum im body stars (in Palma de Mallorca), Personal Trainerin am EMS-Gerät
Juli 2012 – September 2012	Organisation und Trainertätigkeit bei „Active Summer 2012“
Februar & März 2012	Praktikum im IMSB, Südstadt, Abteilung der Anthropometrie
August 2011 – November 2011	Trainerin für Kunstturnen Mädchen
Juli 2011 – September 2011	Fitnesstrainerin bei „Active Summer 2011“
Februar 2011	Schilehrerin in Salzburg
Mai 2010 – September 2010	Organisation des Projektes „Active Summer 2010“

abgeschlossene Ausbildungen

Oktober 2007 – März 2012	Diplomstudium Spanisch an der Universität Wien
Oktober & November 2011	dPT Personal Trainer-Ausbildung
November 2011	TrainerInnen-Fortbildung des ÖBS im Bereich der Sportpsychologie
September 2010 – Jänner 2011	Aerobic und FitnesslehrerInnen-Ausbildung
Februar 2010	BegleitlehrerInnen-Ausbildung für Schilaulauf
September 2007 – September 2010	Bakkalaureatstudium Sportwissenschaft an der Universität Wien
Juni 2007	Matura an der AHS, Bachgasse Mödling

12. Erklärung der eigenständigen Verfassung

„Ich, Sykora Elisabeth, erkläre, dass ich die vorliegende Magisterarbeit selbstständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde weder an einer anderen Stelle eingereicht (zum Beispiel für eine andere Lehrveranstaltung) noch von anderen Personen (zum Beispiel Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.“