



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Einfluss von Krafttraining und Ernährungssupplementati-
on auf Interleukin-6, Interleukin-1 Rezeptor Antagonist und
C-reaktives Protein bei älteren Personen“

verfasst von / submitted by

Daniel Wachter, Bakk.rer.nat.

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2016 / Vienna 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Sportwissenschaft

Betreut von / Supervisor:

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

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

/

Vorwort.....	6
Abstract - English	7
Abstract - Deutsch	9
1 Einleitung	11
1.1 Altern	11
1.1.1 Genetische Theorien des Alterns.....	12
1.1.2 Stochastische Theorien des Alterns.....	13
1.2 Immunsystem und Alter.....	14
1.2.1 Zelluläre Bestandteile	14
1.2.2 Zytokine – Signalmoleküle des Immunsystems	19
1.2.3 Immunoseneszenz.....	22
1.2.4 Inflammageing.....	24
1.3 Körperliche Aktivität und Sport	28
1.4 Interventionsstudien und deren Auswirkungen auf IL-6, IL-1Ra und CRP	31
1.4.1 Auswirkungen von körperlicher Aktivität.....	31
1.4.2 Ernährungsstudien	36
1.5 Zielsetzung der Arbeit	38
2 Methodik.....	38
2.1 Teilnehmer und Teilnehmerinnen.....	38
2.2 Studiendesign.....	39
2.3 Intervention	40
2.3.1 Krafttraining	40
2.3.2 Krafttraining und Ernährungssupplementation	41
2.3.3 Kognitives Training.....	42
2.4 Sportmotorische Testbatterie	42
2.4.1 6 Minuten Gehstest	42

2.4.2	30- Sekunden Aufstehtest.....	42
2.4.3	Isometrische Handkraft.....	43
2.4.4	Anthropometrie.....	43
2.5	Blutproben	43
2.6	<i>Enzyme-linked-immunosorbent assays</i> (ELISA)	44
2.7	Statistische Auswertung.....	46
3	Ergebnisse.....	46
3.1	Teilnahme	46
3.2	Baseline.....	48
3.2.1	Allgemeine Parameter	48
3.2.2	Spezielle Parameter	49
3.2.3	Auswirkungen der Intervention auf die sportmotorische Leistungsfähigkeit	49
3.2.4	Auswirken der körperlichen Aktivität auf die Entzündungsmarker	52
3.3	Korrelationen	53
3.3.1	Baseline: Vergleich funktioneller Parameter und Entzündungsmarker	53
3.3.2	Verlauf: Funktioneller Parameter und Entzündungsmarker	54
3.3.3	Verlaufsvergleich zwischen Entzündungsmarker	54
3.3.4	Verlauf: Funktioneller Parameter und Entzündungsmarker aufgeteilt nach Gruppen	55
3.3.5	Verlaufsvergleich zwischen Entzündungsmarker aufgeteilt nach Gruppen.....	56
3.4	Drop Out vs. Non Drop Out.....	57
4	Diskussion	58
	Literatur	64
	Abbildungsverzeichnis	77
	Tabellenverzeichnis.....	78
	Anhang	79

Lebenslauf	79
Eidesstaatliche Erklärung	80

Vorwort

Zu Beginn möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Assoz.- Prof. DI Dr. Barbara Wessner bedanken. Danke für die Möglichkeit mich erstmalig in einem Labor zu versuchen und für die zahlreichen Stunden, welche Sie mich bei meiner Arbeit unterstützt haben. Danke auch für Ihre Geduld beim Korrigieren meiner ersten Fassungen. Ich bin als Laie in das Forschungsgebiet Molekulare Leistungsbiologie zu Ihnen gestoßen und verlasse es dank Ihrer Beharrlichkeit als etwas fortgeschrittenerer Laie, da es in diesem interessanten Forschungsgebiet noch viel mehr zu erfahren gibt.

Ein weiterer Dank geht an Marlene, welche mich im Rahmen des ISEI Kongress 2015 in Wien auf dieses Diplomarbeits Thema aufmerksam gemacht hat.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Freundin Lisa, sowie bei Elisabeth und Tanja bedanken, welche mich bei meiner Arbeit immer wieder unterstützten.

Abstract - English

Introduction

The age-associated increase of chronic low-grade inflammation is summarized within the term “inflammaging”. Cellular senescence is a major evolutionary step of low-grade chronic inflammation which is characterized by increased levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) which are 2 to 3-fold higher than normal. Endurance exercise has proven benefits on inflammatory markers, but the effects of resistance exercise are not completely clear. Therefore, this study aimed to investigate whether elastic band resistance training is able to improve IL-6, IL-1ra (interleukin-1 receptor antagonist) and CRP levels in elderly.

Methods

Older adults (n= 104, 13 men and 91 women, 84.0 (65.0 - 97.4) years, BMI: 29.0 (18.1 – 50.0) kg/m²) participated in this randomized controlled study. They were randomly assigned to either a resistance training group (RT), a RT group with additional nutritional supplementation (RTS) or a cognitive training group (CT). For a period of 6 months all groups met twice a week to perform the respective training. The RTS received a nutritional supplement (FortiFit®, Nutricia) every morning plus immediately after the training sessions (9x per week). Blood was collected at baseline (0m), 3 months (3m) and 6 months (6m) and the inflammatory markers (IL-6, IL-1ra and CRP) were measured from plasma using respective enzyme-linked immunosorbent assays. Additionally, physical fitness was evaluated with the 30s-chair stand test, the 6-minutes walking test (6MWT) and the isometric handgrip strength test. Statistical analyses were performed by using non-parametric tests.

Results

While similar improvements in RT and RTS were observed for chair stand test (RT: p=0.001; RTS: p=0.003) and 6MWT (RT: p=0.021; RTS: p= 0.015), we did not observe any alterations in hs-CRP, IL-6 or IL-1ra (p>0.05). However, chair stand performance at baseline correlated negatively with IL-6 ($\rho = -0.203$, p=0.043), while 6MWT was associated with IL-6 ($\rho = -0.230$, p=0.021).

Discussion

Results from this study suggest that RT does not affect the chronic inflammatory state of older adults, although a better physical fitness is associated with lower levels of hs-CRP and IL6. Therefore, it cannot be excluded that RT using higher weights, lasting longer than 6 months or combined with endurance exercise or weight loss programs could have a higher impact on inflammatory markers.

Abstract - Deutsch

Einleitung

Die altersbedingte Erhöhung des chronisch geringgradigen Entzündungszustandes ist charakterisiert mit dem Begriff „*inflammaging*“. Die zelluläre Seneszenz ist ein großer evolutionärer Schritt beim chronisch geringgradigen Entzündungszustand und zeigt sich durch eine Erhöhung der Spiegel des Interleukin-6 (IL-6) und des C-reaktiven Proteins (CRP). Diese können, im Vergleich zum Normalzustand, zwei- bis dreifach höher sein. Es hat sich gezeigt, dass bei einem Ausdauertraining eine positive Beeinflussung des chronisch geringgradigen Zustandes möglich ist, jedoch ist der Effekt von Krafttraining unklar. Aus diesem Grund untersucht diese Studie, ob es positiven Effekt durch ein mit Therabändern unterstütztes Krafttraining auf die Parameter IL-6, IL-1ra (Interleukin-1 Rezeptor Antagonist) oder CRP bei älteren Personen gibt.

Methode

An dieser randomisierten und kontrollierten Studie nahmen ältere Personen (n= 104, 13 Männer und 91 Frauen, 84.0 (65.0 - 97.4) Jahre, BMI: 29.0 (18.1 – 50.0) kg/m²) teil. Sie wurden zufällig den verschiedenen Gruppen Krafttraining (RT), Krafttraining mit Ernährungssupplementation (RTS) und der kognitiven Trainingsgruppe (CT) zugeteilt.

Über einen Zeitraum von 6 Monaten trafen sich die Gruppen zweimal pro Woche um das geplante Training durchzuführen. Die Gruppe RTS erhielt jeden Morgen und nach jeder Trainingseinheit (9-mal pro Woche) zusätzlich eine Ernährungssupplementation (FortiFit®, Nutricia). Blut wurde zu Beginn (0m), nach 3 Monaten (3m) und nach 6 Monaten (6m) abgenommen. Die Entzündungsmarker (IL-6, IL-1ra und CRP) wurden über das Blutplasma mit Hilfe des *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) gemessen. Zusätzlich wurden noch die sportmotorischen Tests 6 Minuten Gehstest, 30- Sekunden Aufstehtest und Isometrische Handkraft getestet. Die statistische Analyse erfolgte über nicht-parametrische Tests.

Ergebnisse

Es konnten Verbesserungen bei den Gruppen RT und RTS beim 30- Sekunden Aufstehtest (RT: p=0.001; RTS: p=0.003), als auch beim 6MWT (RT: p=0.021; RTS: p= 0.015) festgestellt werden. Es konnten allerdings keine Veränderung bei hs-CRP, IL-6 und IL-1ra (p>0.05) festgestellt werden. Außerdem korreliert der 30-Sekunden Aufstehtest zu Beginn

(0m) negativ mit IL-6 ($\rho = -0.203$, $p = 0.043$). Einen weiteren Zusammenhang konnte man zwischen den 6MWT und dem IL-6 erkennen ($\rho = -0.230$, $p = 0.021$).

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass RT den chronisch geringgradigen Entzündungsstatus von älteren Personen nicht verändert. Interessanterweise gibt es jedoch einen Zusammenhang zwischen einer guten körperlichen Fitness und niedrigeren hs-CRP und IL-6 Spiegeln. Daraus folgt, dass es zu Veränderungen beim chronisch geringgradigen Entzündungszustand führen könnte, wenn man mit höheren Intensitäten oder über einen längeren Zeitraum als 6 Monate trainiert. Auch ein zusätzliches Ausdauertraining oder ein Programm, wodurch es zu einem Gewichtsverlust kommt, könnte positive Folgen auf den chronisch geringgradigen Entzündungszustand haben.

1 Einleitung

1.1 Altern

Die Lebenserwartung der Menschen in den Industrieländern wird immer länger (Christensen, Doblhammer, Rau, & Vaupel, 2009; Christensen et al., 2013). Es ist bekannt, dass es mit ansteigendem Alter zu einer Erhöhung der Mortalität kommt (Fortin, Bravo, Hudon, Vanasse, & Lapointe, 2005). Aufgrund der höheren Lebenserwartung nehmen in unserer heutigen Gesellschaft aber auch die altersbedingten Zivilisationskrankheiten wie zum Beispiel Schlaganfall, Herz- Kreislauferkrankungen, Osteoarthritis oder Alzheimer zu (Feltes, de Faria Poloni, & Bonatto, 2015; Jin, 2010). Aus zellulärer Sicht kommt es innerhalb einer Zelle im Laufe des Lebens zu verschiedensten Alterungsprozessen, wodurch der Körper geschwächt wird. Betrifft dies die Immunzellen spricht man von Immunoseneszenz (Fulop, Dupuis, Witkowski, & Larbi, 2016). Dennoch sind die Gründe, warum und weswegen wir altern, trotz der teils ungünstigen Auswirkungen, wie zum Beispiel einer erhöhten Anfälligkeit für chronische Erkrankungen (Franceschi & Campisi, 2014; Pawelec, Goldeck, & Derhovanessian, 2014), noch sehr wenig erforscht (Fulop et al., 2016; Lipsky & King, 2015).

In der Literatur wird der Alterungsprozess an 9 Merkmalen beobachtet (Lopez-Otin, Blasco, Partridge, Serrano, & Kroemer, 2013):

- genomische Instabilität
- Telomer-Verkürzung
- epigenetische Veränderungen
- Verlust der Proteostase
- deregulierte Nährstofferkundung
- mitochondriale Dysfunktion
- zelluläre Seneszenz
- Stammzellen-Erschöpfung
- veränderte interzelluläre Kommunikation

Über die Begebenheiten wie, warum und weshalb diese Merkmale zustande kommen, ist man sich momentan in der Wissenschaft noch uneinig. Aus diesem Grund haben sich mittlerweile zwei Lager gebildet, welche versuchen, das Altern mit Hilfe ihrer Theorien zu erklären: die Genetiker beziehungsweise die Stochastiker (Gladyshev, 2016; Lipsky &

King, 2015). Die Genetiker gehen davon aus, dass das Altern genetisch bedingt ist und die Organismen eine innere Uhr bezüglich ihrer Langlebigkeit besitzen. Stochastische Theorien gehen davon aus, dass je länger der Mensch lebt, die Chance auf eine Anhäufung von Fehlern bei der Reproduktion vergrößert wird und dadurch den Alterungsprozess verursacht. Dies würde bedeuten, dass das Altern von den Fehlern bei der Zellerneuerung, den freien Radikalen und dem Verlust des adaptiven zellulären Mechanismus abhängt (Gladyshev, 2016; Lipsky & King, 2015).

1.1.1 Genetische Theorien des Alterns

Dass das Altern zu einem gewissen Grad von der Genetik vorgegeben ist, zeigt eine Studie an Zwillingen. Wie immens der Einfluss jedoch tatsächlich ist, bleibt unbekannt, da nicht gewiss ist, wie hoch der Einfluss der genetischen Variabilität ist (Barzilai et al., 2012). Die Genetiker gehen davon aus, dass die biologische Uhr von Beginn an definiert, wann sich die Zellen entwickeln, wann sie wachsen, wann sie fertig gereift sind und wann sie mit dem Alterungsprozess starten. Die Befürworter prophezeien dadurch, dass sich das Alter der Menschen nicht mehr signifikant verlängern wird (Lipsky & King, 2015).

Dass die Genetik einen Einfluss auf die Lebensspanne hat, zeigen verschiedene Studien am *Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)/mammalian target of rapamycin (TOR)* Signalweg. Eine Mutation am IGF-1 sorgt dafür, dass die Lebensspanne von Lebewesen, in diesem Fall von *Caenorhabditis elegans* (Fadenwurm), mehr als verdoppelt werden kann (Kenyon, 2005). Auf der anderen Seite führt die Hemmung des mTOR Weges zu einer Verlängerung der Lebensdauer bei vielen Lebewesen. Dies kann allerdings auch als Nebenwirkung zu einer höheren Infektionsrate und zu Krebsgeschwüren führen (Harrison et al., 2009).

Als ein wichtiger Anhaltspunkt für die Verifizierung der Theorien der Genetiker kann das Hayflick Limit angesehen werden. Leonard Hayflick hat herausgefunden, dass das Wachstum von Fibroblasten in Kulturen nach einer gewissen Anzahl an Zellteilungen (ca. 52) von selbst beendet wird und dann in einen Zustand der replikativen Seneszenz übergeht. Außerdem konnte er zeigen, dass die Fibroblasten von älteren Individuen nach weniger Zellteilungen den Vorgang stoppten, als Zellen von jüngeren Lebewesen. Mit dieser Entdeckung konnte er beweisen, dass die Lebensspanne von der Höhe des Replikationslimits abhängig ist und dass Zellen nicht unsterblich sind (Shay & Wright, 2000). Als Begründung dafür, weshalb es zu keinen weiteren Zellteilungen kam, nannte er die Telomere, welche Strukturelemente an den Enden der Desoxyribonukleinsäure (DNA)

sind. Sie dienen unter anderem dem Schutz an den Enden der Chromosomen. Sie verkürzen sich mit jeder Zellteilung bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich die Zelle nicht mehr teilt, da die Telomere eine kritische Länge erreicht haben. Danach folgt mit der Seneszenz der degenerative Abschnitt des Alterns. (Holliday, 2012; Rousseau & Autexier, 2015; Shay & Wright, 2000). Die Verkürzung der Telomere spielt auch in der Theorie der antagonistischen Pleiotrophie eine wesentliche Rolle. Man vermutet hier, dass ein und dieselben Gene auf den Lebensverlauf unterschiedliche Auswirkungen haben können. Bestimmte Gene können beispielsweise in jungen Jahren einen positiven Nutzen haben und im höheren Alter schädlich sein. Die Telomere gehören zu den Strukturen, welche in jungen Jahren einen großen Nutzen für den Menschen darstellen, im Alter jedoch auch von Nachteil sein können. Eine ihrer Aufgaben ist der Schutz vor unnatürlich schnellen Zellteilungen, welche in Verbindung mit dem Krebs stehen. Da jedoch die Zellteilung nach einer gewissen Anzahl stoppt, sobald die Telomere eine kritische Länge erreicht haben, kann sich die Zelle nicht mehr erneuern, wodurch der Prozess des Alterns voran schreitet (Boccardi & Herbig, 2012; Nikolich-Zugich, 2014; Rousseau & Autexier, 2015).

1.1.2 Stochastische Theorien des Alterns

Es wurden verschiedene Mutationen entdeckt, welche die Lebensspanne beeinflussen können. Allerdings ist die Ausprägung abhängig von vielen Variablen, wie zum Beispiel dem zellulären Stresspegel oder den Nährstoffsensoren. Vereinfacht gesagt bedeutet das: solange die Nahrung reichlich und ausgewogen, sowie der zelluläre Stresspegel niedrig ist, unterstützen die jeweiligen Gene das Wachstum und die Fortpflanzung. Sollte die Situation jedoch nicht passen, kehren sich die Mechanismen um und es folgt ein globaler zellulärer Mechanismus, welcher den Zellschutz und die Wartung der Zelle mindert (C. J. Kenyon, 2010).

Einige weitere Beispiele für den Einfluss auf die Ausprägung der Mutation, sowie auf den Einfluss auf die Lebensspanne, sind die Umgebungstemperatur (Apfeld, O'Connor, McDonagh, DiStefano, & Curtis, 2004), der oxidative Stress (Heidler, Hartwig, Daniel, & Wenzel, 2010) oder Veränderungen bei der Atmung (C. Kenyon, 2010). Allen Anpassungen geht eine aktive Kontrolle eines spezifischen regulatorischen Proteins voraus (C. J. Kenyon, 2010). Auf Basis der Auswirkungen dieser Einflüsse auf das Altern basiert die Theorie der freien Radikale der Stochastiker. Freie Radikale sind hochreaktive Moleküle, welche mit organischen Molekülen interagieren und sie dabei beschädigen.

Diese Theorie besagt, dass das Altern aufgrund von Ansammlungen von oxidativ geschädigten Lipiden, DNA und Proteinen aufgrund von Veränderungen im Gewebe durch freie Radikale geschieht (Harman, 2003). Diese Theorie ist mittlerweile jedoch ziemlich umstritten (Gladyshev, 2014; Piotrowska & Bartnik, 2014).

Die Disposable Soma Theorie, eine weitere Theorie der Stochastiker, besagt, dass der Organismus limitierte Ressourcen hat, um den durch das Altern entstandenen Schaden zu beheben. Der Organismus kann somit zwischen der Wartung, einem Prozess bei dem Schäden rückgängig gemacht werden und einer Neuproduktion, einer Zellteilung, wählen. Da der Körper nicht ausreichend Ressourcen besitzt um durchgehend eine einwandfreie Wartung zu betreiben und auch nur eine gewisse Anzahl an Möglichkeiten bezüglich der Zellteilung hat, gibt es keinen 100% Schutz, wodurch eine Schadensakkumulation entsteht (Kirkwood, 2005; Kirkwood & Austad, 2000; Robins & Conneely, 2014).

Eine der neueren Theorie des Alterns ist die Hyperfunktions-Theorie des Alterns. Sie ersetzt die Ideen der Disposable Soma Theorie von molekularen Schäden und Ressourcenzuteilung durch eine übermäßige Genfunktion (Blagosklonny, 2008).

1.2 Immunsystem und Alter

1.2.1 Zelluläre Bestandteile

Infektiöse Krankheitserreger haben im Körper eines Menschen einen idealen Lebensraum, wodurch das Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Gesundheit des Menschen übernimmt (Reece et al., 2014). Die Aufgabe des Immunsystems ist die Verteidigung gegen infektiöse Mikroorganismen. Allerdings kann wie später beschrieben auch eine Immunreaktion ohne eine vorhergehende Infektion auftreten. Die Verteidigung unterteilt sich in das angeborene und das adaptive Immunsystem. (Abbas et al., 2015; Feldman, Rotter-Maskowitz, & Okun, 2015).

Das Immunsystem besitzt die Möglichkeit mit Hilfe von physikalischen Barrieren, wie zum Beispiel der Haut oder diversen Sekreten bei den unterschiedlichen Körperöffnungen, das Eindringen von fremden Organismen präventiv zu minimieren. Sollte ein fremder Organismus dann trotzdem in den Körper eindringen, steht das Immunsystem vor der Aufgabe, die eigenen Zellen von den fremden Zellen zu unterscheiden. Dieser Prozess geschieht mit Hilfe einer molekularen Erkennung. In Bezug auf die Durchführung dieser

Erkennung gibt es zwei unterschiedliche Strategien: das angeborene Immunsystem und das adaptive Immunsystem (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014).

Angeborenes Immunsystem

Das angeborene Immunsystem liefert die erste Abwehrreaktion gegen eingedrungene infektiöse Mikroorganismen. Die zellulären und biochemischen Verteidigungsmechanismen sind schon vor der Infektion vor Ort und dadurch setzt die Immunantwort sofort ein. Dabei werden die fremden Mikroorganismen jedes Mal mit denselben Mitteln bekämpft, da sie keine Unterschiede zwischen den Mikroben feststellen können. Das angeborene Immunsystem besteht aus (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014):

- physikalischen und chemischen Barrieren
- phagozytischen Zellen
- Blutproteinen

Dabei versucht das angeborene Immunsystem bei Infektionen und beschädigtem Gewebe eine Immunantwort mittels einer Entzündung herbeizuführen. Viele dieser Reaktionen gehen von der Gruppe der Zytokine aus, welche während der angeborenen Immunreaktion gebildet werden (Abbas et al., 2015; Akdis et al., 2011). Da die Rezeptorproteine zur Erkennung des Erregers nur in kleinen Mengen vorhanden sind und jeder Rezeptor nur ein Molekül speichern kann ist diese Antwort sehr unspezifisch (Reece et al., 2014).

Jedoch interagieren sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem. Die erworbenen Informationen aus der ersten Immunantwort des angeborenen Systems werden dazu verwendet, dem adaptiven System mehr Informationen über den Mikroorganismus zu geben (Abbas et al., 2015).

Adaptives Immunsystem

Im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem kann das adaptive Immunsystem, wie der Name schon sagt, zwischen den unterschiedlichen Mikroorganismen unterscheiden und auf dieser Basis die Immunantwort auf die unterschiedlichen Mikroben anpassen. Die Reaktion auf einen fremden Erreger ist im Vergleich zum angeborenen Immunsystem recht langsam, da sich das adaptive Immunsystem erst aktiviert, nachdem das angeborene Immunsystem in Kraft getreten ist. Je öfter eine fremde Mikrobe auftritt, desto besser ist die Antwort des adaptiven Immunsystems. Es besitzt die Fähigkeit, die Information der bisher überstandenen Mikroorganismen abzuspeichern und kann daher beim Wiederauftreten

eines Mikroorganismus derselben Gruppe, im Vergleich zum vorigen Mal, eine schnellere und gezieltere Antwort geben (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014). Dies kann sogar so weit gehen, dass der Körper immun gegen bestimmte Krankheitserreger wird (Reece et al., 2014).

Für die Erkennung des Krankheitserregers sind die *major histocompatibility complex* (MHC) Moleküle verantwortlich. Sie erkennen fremde Proteine und geben die Information zwischen den Zellen weiter (Abbas et al., 2015). Die Antwort benötigt dann eine relativ lange Reaktionszeit, ist aber durch die große Anzahl spezifischer Rezeptoren, jedoch sehr individuell (Reece et al., 2014). Eine Immunantwort kann auf ein fremdes Antigen (aktive Immunität) oder durch eine Übertragung und Weiterleitung von Antikörper und Effektorzellen (passive Immunität) erfolgen (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014).

Das adaptive Immunsystem besteht aus Lymphozyten und deren Absonderungen, welche Antikörper genannt werden. Das adaptive Immunsystem verwendet 3 Methoden, um die Fremdkörper zu zerstören (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014)

- Antikörper

Die von den B-Lymphozyten produzierten Antikörper binden die extrazellulären Mikroben und blockieren sie, um weitere Wirtszellen zu infizieren. Außerdem fördern sie die Aufnahme und die daraus folgende Zerstörung durch Phagozyten.

- Phagozytose

Phagozyten nehmen Mikroben auf und zerstören sie. Antikörper und Helfende T-Lymphozyten (CD4+) verstärken die Fähigkeiten der Phagozyten.

- Zellzerstörung

Zytotoxische T-Zellen (CTL, CD8+) zerstören Zellen, welche durch Mikroben infiziert sind, sowie das umliegende Reservoir.

Die Antwort des adaptiven Immunsystems kann in zwei Gruppen geteilt werden, der humoralen Immunantwort und der zellvermittelnden Immunantwort (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014).

Bei der humoralen Immunantwort werden von den B-Lymphozyten Antikörper erzeugt. Dabei sind sie auf die Aktivierungssignale der CD4+ T-Lymphozyten angewiesen. Aktivierte B-Zellen vermehren und differenzieren sich zu Effektorzellen, deren weitere

Funktion zu einem großen Teil durch Zytokine vermittelt wird. (Abbas et al., 2015; Muller et al., 2015; Reece et al., 2014).

Die humorale Immunantwort ist sehr vielseitig. Sie bindet die Mikroben mit Hilfe von Antikörpern und verhindert dadurch die Infizierung weiterer Wirte. Antikörper sind der einzige Mechanismus des adaptiven Immunsystems, welcher die Möglichkeit besitzt eine Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Eine weitere Möglichkeit der humoralen Immunantwort geschieht durch den Immunglobulin G Antikörper. Er markiert hierbei Mikroben für die Phagozytose und wirkt dadurch unterstützend bei der Elimination der Mikroben. (Abbas et al., 2015).

Die zellvermittelte Immunantwort wird wiederum durch T-Lymphozyten gesteuert. Sie erkennen intrazelluläre Mikroben, wie Viren oder einige Bakterien, welche sich innerhalb des Wirts vermehren. Daher sind sie für Antikörper unzugänglich. Bei der Immunantwort werden infizierte Zellen, sowie das möglicherweise infizierte Umfeld zerstört. (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014)

Wenn naive CD4+ T-Lymphozyten von einem Antigen aktiviert werden produzieren sie das Zytokin IL-2, welches die Proliferation von Antigen spezifischen T-Zellen mit unterschiedlichen Aufgaben begünstigt (Abbas et al., 2015; Parish, Wu, & Effros, 2010). Viele der produzierten T-Zellen verlassen das lymphatische System in Richtung der Infektion und unterstützen die T-Lymphozyten, die Leukozyten und die Phagozyten beim Zerstören der fremden Zelle. (Abbas et al., 2015).

Die Zellen, welche die spezifischen Anforderungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems ausführen, sind die sogenannten Phagozyten, dendritische Zellen und verschiedene Leukozyten (Abbas et al., 2015).

Phagozyten

Diese Gruppe beinhaltet neben den neutrophilen Granulozyten und den Makrophagen auch noch eosinophile Granulozyten, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen. Ihre primäre Funktion ist das Aufnehmen und Zerstören von Mikroben. Dabei wird auch das betroffene Gewebe zerstört. Anschließend sollen Phagozyten das Gewebe reparieren, indem sie etwa das Wachstum neuer Blutgefäße stimulieren. Neutrophile agieren in der frühesten Phase der entzündlichen Reaktion. Sie werden durch Chemokine (Signalstoff) zum Infektionsherd geholt, bei dem sie anschließend den fremden Mikroorganismus

zerstören. Die Makrophagen sind im Körper einerseits an den Orten zu finden, an denen man am ehesten mit einer Infektion rechnet, andererseits durchlaufen sie den ganzen Organismus. Eosinophile zerstören nicht die Mikroben, sondern klammern sich an ihre Oberfläche und schwächen sie mit Hilfe verschiedener Proteine. Dendritische Zellen sind für eine erhöhte Aktivität des adaptiven Immunsystems bei einem eingedrungenen Mikroorganismus verantwortlich. Natürliche Killerzellen sind im ganzen Körper zu finden. Sie suchen veränderte Zellen und führen sie in die Apoptose, dem programmierten Zelltod, um eine weitere Verbreitung zu verhindern (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014).

Lymphozyten

Die wichtigsten Zellen des adaptiven Immunsystems sind die Lymphozyten, antigenpräsentierende Zellen und Effektor-Zellen. Wie in Abbildung 1 ersichtlich kann man die Lymphozyten in B- und T-Zellen unterteilen. Sie entstehen im Knochenmark durch Stammzellen und reifen entweder im Knochenmark (B-Zellen) oder im Thymus (T-Zellen). Sie erkennen körperfremde Moleküle, sogenannte Antigene, aber auch körpereigene. Antigen wird jede Substanz genannt, welche eine B- oder T-Zellen Immunantwort auslöst. T-Zellen können weiter unterteilt werden in (Abbas et al., 2015; Reece et al., 2014):

- Helfer T-Lymphozyten
 - Sie aktivieren Makrophagen
 - Sie produzieren Zytokine, welche für zahlreiche Reaktionen, sowohl beim angeborenen, als auch beim adaptiven Immunsystem verantwortlich sind
 - Außerdem unterstützen sie die Proliferation und Differenzierung der T- und der B-Lymphozyten, Makrophagen und anderer Leukozyten
- Zytotoxische T-Zellen
 - Sie töten Zellen, welche fremde Antikörper produzieren, wie zum Beispiel Viren
- Regulatorische T-Zellen

- Sie hemmen die Immunantwort

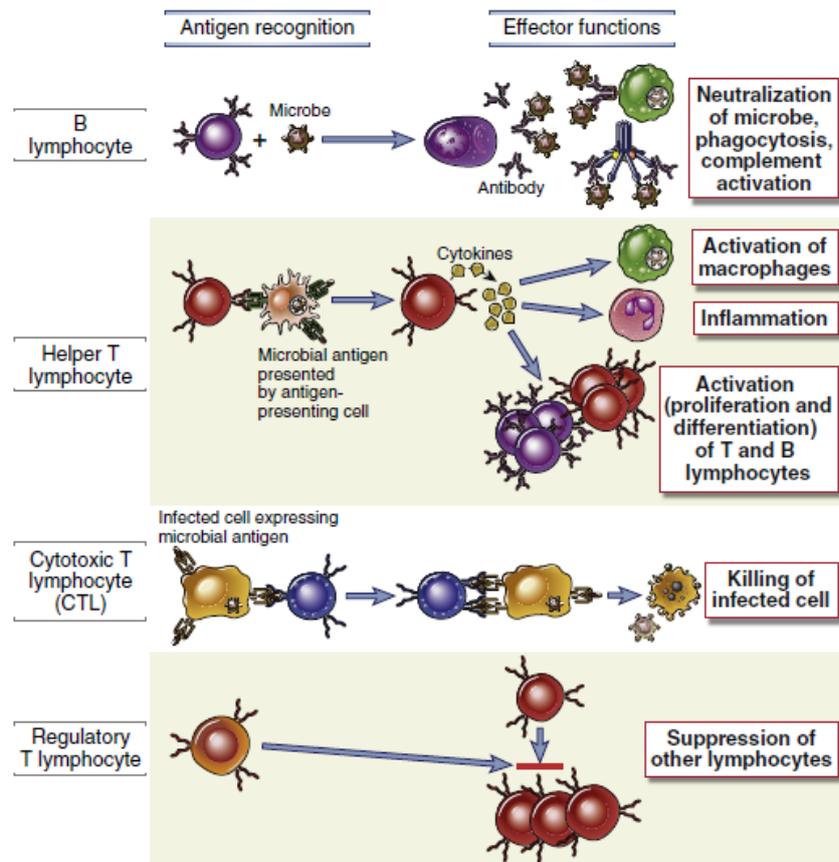


Abbildung 1 - Unterteilungen und Funktion der unterschiedlichen Lymphozyten (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2015)

1.2.2 Zytokine – Signalmoleküle des Immunsystems

Die Zytokine sind eine große Gruppe bestehend aus regulatorischen Proteinen und haben verschiedene Aufgaben und Funktionen bei der Immunantwort. Sie werden unter anderem von Makrophagen und Lymphozyten gebildet. Sie koordinieren und regulieren viele Aktivitäten des angeborenen und adaptiven Immunsystems. (Abbas et al., 2015; Pedersen, 2006; Reece et al., 2014). Einige ihrer Aufgaben sind die Differenzierung und das Wachstum von allen Immunzellen, Aktivierung von Effektorfunktionen von Phagozyten und Lymphozyten und die gerichtete Bewegung vom Blut in das infizierte Gewebe. Da eine große Gruppe von Zytokinen mit der Aufgabe von Zellmigration und Bewegung betraut ist, nennt man diese Untergruppe gesammelt Chemokine. Die Zytokine unterteilen sich in Interleukine (IL) und in die Tumornekrosefaktoren (TNF), welche nach ihrer

Aufgabe, das Immunsystem bei einem Tumor zu unterstützen, benannt sind (Abbas et al., 2015).

Die wichtigsten proinflammatorischen Zytokine sind TNF- α , IL-1 und IL-6. Sie sind Botenstoffe der akuten Entzündung, deren Bildung durch einen fremden Organismus hervorgerufen wird. Sie werden unter anderem von Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten direkt bei der Infektion oder beim beschädigten Gewebe hergestellt. Durch verschiedene Reaktionen erhöhen sie die Anzahl der Zellen, welche zur Zerstörung der Infektion und zum Wiederaufbau des Gewebes beitragen (Abbas et al., 2015; Edwards, Burns, Carroll, Drayson, & Ring, 2007). Um die Dauer und dadurch das Ausmaß der Schäden der Immunantwort zu begrenzen, werden antiinflammatorische Zytokine ausgesendet. Sie sollen durch inhibitorische Mechanismen die Entzündungsreaktion bremsen, indem sie eine Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen verhindern. Vertreter dieser Gruppe sind der IL-1Ra (IL-1 Rezeptor Antagonist), das IL-4 und das IL-10 (Abbas et al., 2015; Edwards et al., 2007; Minciullo et al., 2016).

TNF-alpha

Mitglieder der TNF Gruppe können eine Genexpression oder den Zelltod induzieren beziehungsweise können einige sogar beides. TNF-alpha wirkt unter anderem auf den Hypothalamus und kann die Körpertemperatur steigern. TNF-alpha erhöhen die Produktion der Neutrophile und stimulieren die Chemokine und das IL-6. (Abbas et al., 2015; Bradley, 2008).

IL-1

IL-1 wird hauptsächlich produziert, wenn infizierte Zellen oder Makrophagen absterben. Genau wie bei den TNF-alpha können sie die Produktion der Neutrophile erhöhen, Chemokine und IL-6 stimulieren und auf den Hypothalamus einwirken, wodurch als Folge Hitze (=Fieber) entsteht. Außerdem induziert diese Gruppe der Interleukine Hepatozyten, welche Akut-Phase Proteine, wie das CRP erzeugen. Diese Gruppe der Zytokine stimuliert unter anderem die Differenzierung von naiven CD4+ Zellen in T-follikuläre Effektorzellen. (Abbas et al., 2015; Akdis et al., 2011; Muller et al., 2015).

Bei chronisch hohen Mengen von IL-1 kann es das Zentralnervensystem beeinflussen und neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer unterstützen (Michaud et al., 2013).

IL-6

IL-6 induziert, wie IL-1, Hepatozyten wodurch in weiterer Folge CRP produziert werden kann (Zhang et al., 2006). Eine weitere Gemeinsamkeit ist die mögliche Differenzierung von naiven CD4⁺ Zellen in T-follikuläre Effektorzellen. (Abbas et al., 2015; Akdis et al., 2011). Durch eine erhöhte Produktion von IL-6 werden in weiterer Folge vermehrt helfende T-Zellen produziert. Außerdem fördert IL-6 die Produktion von Antikörpern durch Aktivierung der B-Lymphozyten (Abbas et al., 2015).

IL-6 besitzt zudem sowohl pro-, als auch antiinflammatorische Eigenschaften (Abbas et al., 2015; Akdis et al., 2011; Calle & Fernandez, 2010; Lambernd et al., 2012; J. Wolf, Rose-John, & Garbers, 2014). Diese einzigartige Eigenschaft ist allerdings bis heute noch nicht ganz erforscht. Als proinflammatorisches Zytokin wird IL-6 vom Fettgewebe sezerniert und als antiinflammatorisches Zytokin von der Skelettmuskulatur (Fisman & Tenenbaum, 2010; Lambernd et al., 2012).

So wird IL-6 durch Kontraktion der Skelettmuskulatur abgesondert (Pedersen, 2006; Steensberg et al., 2000). Hierbei induziert es antiinflammatorische Zytokine, wie IL-10 und IL-1Ra (Mathur & Pedersen, 2008; Pedersen, 2006; Pedersen & Febbraio, 2008; Wilund, 2007). Die Menge an IL-6, welches in der Skelettmuskulatur entsteht, ist abhängig von der Intensität der körperlichen Aktivität und kann sich bis zu 100-fach steigern. Nach dem Training sinkt das Level allerdings wieder (Febbraio & Pedersen, 2002).

Die Menge des IL-6 ist in der Regel bei jungen, gesunden Personen sehr gering und dadurch schwer nachweisbar (Palmeri et al., 2012). Es steigert sich allerdings im Alter, wodurch es lange als Zytokin für Gerontologen bezeichnet wurde. Es wurde auch bewiesen, dass IL-6 schädliche Auswirkungen auf die Alterung hat. Deswegen wurde es als Marker für die Morbidität und Mortalität im Alter vorgeschlagen (Giovannini et al., 2011). So wird ein erhöhter IL-6 Spiegel mit einer höheren Gebrechlichkeit, schlechterer körperlicher Leistungsfähigkeit, kognitivem Rückgang, sowie mit kardiologischen, neurologischen, aber auch vaskulären Erkrankungen verbunden (Di Bona et al., 2009; Michaud et al., 2013).

IL-1Ra

Der IL-1Ra wird von Monozyten, Makrophagen, Neutrophilen und Hepatozyten produziert und dient als antagonistische Antwort auf IL-1. Es bindet an denselben

Rezeptoren ist jedoch biologisch inaktiv (Abbas et al., 2015; Dinarello & van der Meer, 2013; Volarevic, Al-Qahtani, Arsenijevic, Pajovic, & Lukic, 2010). IL-1Ra und CRP können ein Prädiktor für die Mortalität sein, wie in einer Studie aus Finnland gezeigt werden konnte. Bei dieser Arbeit wurden Personen aus Tampere (Finnland), welche im Jahr 1909 oder 1910 geboren wurden, im Jahr 2000 im Rahmen der Vitality 90+ Studie interviewt und Blutproben wurden genommen. Im Endeffekt nahmen 285 Personen daran teil, dies entspricht 66% der möglichen Population. Es konnte bei dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigeren IL-1Ra und einem höheren CRP Spiegel und einer erhöhten Mortalität innerhalb der folgenden 4 Jahre nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten IL-6 Wert und einer dadurch erhöhten Mortalität konnte nicht festgestellt werden (Jylha et al., 2007). Es konnte außerdem, ähnlich wie beim IL-6, eine altersbedingte Erhöhung des Spiegels festgestellt werden. Diesen Prozess könnte man als möglichen Schutzmechanismus gegen den chronischen, leichtgradigen Entzündungszustand im Alter ansehen (Cavallone et al., 2003).

Akut-Phase Proteine CRP

Eine erhöhte Synthese von IL-1 und IL-6 bewirkt einen höheren Spiegel des CRP. Die Proteine binden sich an Mikroben und verbessern dadurch die Reaktion von komplementären Mechanismen. Bei gesunden Menschen ist das CRP sehr niedrig (<1mg/L). Es kann sich allerdings bei einer Infektion bis zu 1000-fach steigern. (Abbas et al., 2015). Da eine akute Erhöhung des CRP auf eine Entzündung oder Infektion hinweist, wird das CRP im klinischen Setting häufig verwendet, um das Ausmaß der Entzündung festzustellen (Abbas et al., 2015; Kengne, Batty, Hamer, Stamatakis, & Czernichow, 2012). Liegen die Werte ohne Infektion etwa das 2-3-fache über dem Normalwert, so spricht man von einer chronisch niedriggradigen Entzündung.

1.2.3 Immunoseneszenz

Der Abbau des Immunsystems im Alter nennt sich Immunoseneszenz. Die Grundlage der Immunoseneszenz ist der Verlust der Fähigkeit, die oxidative-inflammatorische Stresssituation im Körper aufgrund von oxidativen Schäden an der Zelle im Gleichgewicht zu halten. Die Folgen zeigen sich durch eine veränderte Organisation und Funktionalität, welche die Gesundheit von älteren Personen negativ beeinflussen (Bauer & Fuente, 2016). Die Annahme vergangener Tage, wonach die Immunfunktion im Alter durchgehend schwächer wird, ist überholt. Neuere Arbeiten zeigen, dass die Komponenten des

Immunsystems nicht kontinuierlich mit der gleichen Geschwindigkeit des Lebensalters und auch nicht in die gleiche Richtung, egal ob positiv oder negativ, abfallen (Bauer & Fuente, 2016; Camous, Pera, Solana, & Larbi, 2012; Fulop, Larbi, & Pawelec, 2013). Am Abbau des Immunsystems sind, wie in Abbildung 2 ersichtlich, sowohl das angeborene, als auch das adaptive Immunsystem betroffen. Wobei es scheint, als ob besonders das adaptive Immunsystem im Alterungsprozess beeinflussbarer ist (Pera et al., 2015; Silva et al., 2016).

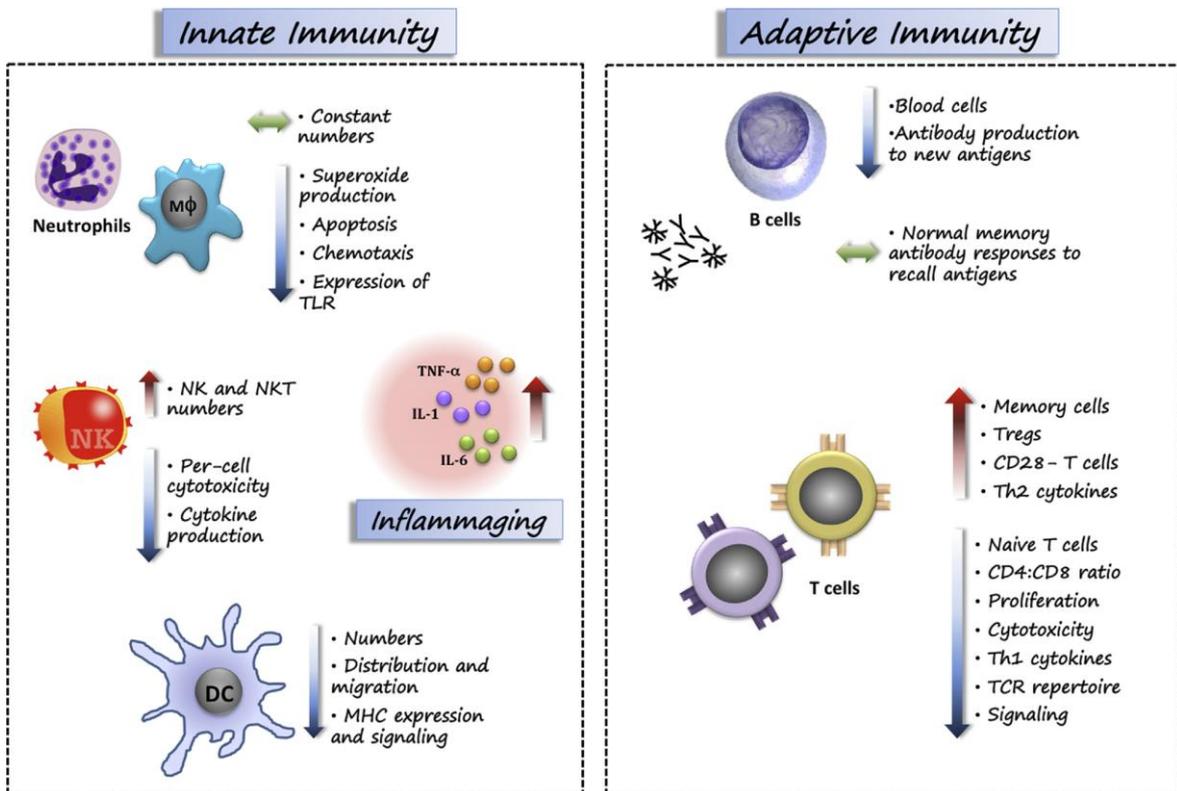


Abbildung 2 – Funktionen des angeborenen und adaptiven Immunsystems (Bauer & Fuente, 2016)

Beim angeborenen Immunsystem zeigt sich eine Veränderung bei der Produktion von Leukozyten (Bauer & Fuente, 2016; M. De la Fuente & Miquel, 2009). Die Veränderung und der Abbau des adaptiven Immunsystems zeigen sich zum Beispiel bei den peripheren T-Zellen, welche im Alter besonders umgebaut werden. Sie entwickeln besondere phänotypische Veränderungen und haben dadurch einen funktionellen Wandel im Alter. Die Gesamtgröße der T-Zellen bleibt jedoch im gesamten Alter durchgehend gleich (Chou, Ramirez, Ryba, Koduri, & Effros, 2014; Fulop et al., 2013; Nikolich-Zugich, 2014; Parish et al., 2010). Außerdem kommt es sowohl zu einem Verlust der CD28 Expression, sowie zur Telomer Verkleinerung, als auch zu einer Re-Expression des CD45RA. Die Folge ist

eine zu geringe proliferatorische Antwort. (Parish et al., 2010). Ebenso kommt es zu einem reduzierten Export von naiven T-Zellen (Schwab et al., 1997). Die Folge ist ein veränderter Quotient zwischen CD4 und CD8, welcher bei gesunden Personen ein Verhältnis von 2:1 zeigt. Die Folge ist eine gesteigerte Morbidität und Mortalität. Das veränderte Verhältnis ist eine Folge eines signifikanten Abfalls der Anzahl von CD4 T-Zellen und eines Anstieges der CD8 T-Zellen (Muller et al., 2015). Weitere altersbedingte funktionelle Defekte bei den T-Zellen zeigen sich bei den intrazellulären Signalen, einer beeinträchtigten Zytotoxizität, verringerter natürlicher Killer T-Zellen und einer Schrumpfung der T-Zellen Rezeptoren (Fulop et al., 2013; Nikolich-Zugich, 2014). Außerdem kommt es beim Alterungsprozess zu einer unzureichenden IL-2 Synthese, wodurch eine Apoptoseresistenz entsteht (Parish et al., 2010).

Der Abbau des Immunsystems ist zu einem gewissen Teil abhängig von der Genetik und dem Umwelteinfluss. Zu den Umweltbedingungen gehören zum Beispiel eine zu hohe Stresssituation in der Zelle, zu wenig oder zu hohes Körperfett oder wiederkehrende Infektionen. Diese Einflüsse können epigenetische Veränderungen an der DNA, sowie an der Modellierung von Gen Expressionen bewirken (Horvath, 2013). Die Immunoseneszenz zeigt sich unter anderem an Veränderungen der Entzündungsparameter, da die Zellen das Gleichgewicht innerhalb der Zelle zwischen oxidativen-inflammatorischen Stress und antiinflammatorischen Stress nicht mehr regulieren können. Dadurch kommt es zu einer Überproduktion von proinflammatorischen Verbindungen, welche die Zelle noch mehr schädigen. Die Folge ist ein beschleunigter Alterungsprozess. Auch ein veränderter CD4:CD8 Quotient kann zu einer vorzeitigen Immunoseneszenz quer durch alle Altersschichten führen (Saule et al., 2006; Serrano-Villar et al., 2014). Diese steht im Zusammenhang mit vielen verschiedenen, wenn nicht sogar mit allen altersbedingten Erkrankungen wie zum Beispiel Infektionen, sowie Krebs, Herz- Kreislauferkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen (Apostolopoulos et al., 2016; Morettini, Storm, Sacchetti, Cappozzo, & Mazza, 2015; Pera et al., 2015; Wensveen, Valentic, Sestan, Wensveen, & Polic, 2015; Yu, Park, Shin, & Lee, 2015).

1.2.4 Inflammaging

Der Alterungsprozess an sich ist charakterisiert durch einen chronischen, geringgradigen Entzündungszustand, welcher als Inflammaging bezeichnet wird (Bauer & Fuente, 2016;

Catana et al., 2015; Fulop et al., 2013; Nikolich-Zugich, 2014; Petersen & Pedersen, 2005; Xu et al., 2015).

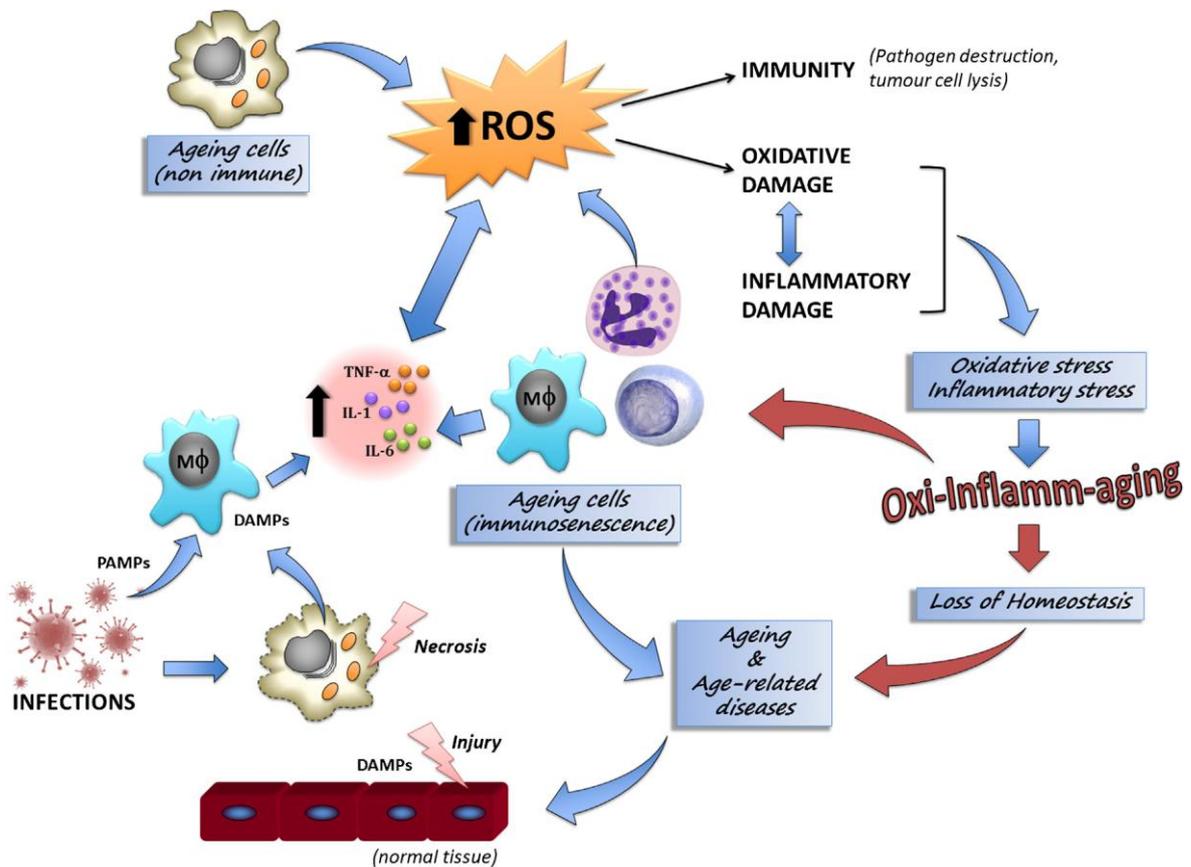


Abbildung 3 – Der Prozess des Inflammaging (Bauer & Fuente, 2016)

Wie in Abbildung 3 ersichtlich ist, produzieren die Immunzellen reaktive Sauerstoffspezies (ROS). ROS werden als Stoffwechselnebenprodukte erzeugt und können abhängig von ihrer Konzentration nützliche oder schädliche Effekte hervorrufen. Grundsätzlich besteht ihre Aufgabe in der Zerstörung von Krankheitserregern und Tumorzellen. Als Antwort auf eine gesteigerte ROS-Bildung dienen endogene und exogene Antioxidantien, um die ROS Belastung im Zaum zu halten (Bauer & Fuente, 2016). Unter physiologischen Bedingungen gibt es ein stetiges Gleichgewicht zwischen den ROS und deren Abwehr durch Antioxidantien. Sollten ROS jedoch über einen zu langen Zeitraum übermäßig produziert werden, beziehungsweise eine unzureichende Antwort durch Antioxidantien erfolgen, kann dies das Gleichgewicht zerstören. Die Folge ist eine oxidative Stresssituation, deren Folge oxidative Schäden an der Zelle sowie ein schnellerer Alterungsprozess sein können (Bauer & Fuente, 2016; M. De la Fuente & Miquel, 2009).

Die Annahme, dass Oxidantien und proinflammatorischen Verbindungen in der Zelle eng miteinander verknüpft sind und Feedbackschleifen aufweisen, wird in Abbildung 3 ersichtlich, da es bei einer höheren Konzentration an ROS zu einer vermehrten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen kommt. Oxidantien wirken somit als inflammatorische Effektoren. Als Ursache wird gesehen, dass die ROS selbst als intrazelluläre Signale bei entzündlichen Prozessen dienen, deren Folge eine höhere Produktion von proinflammatorischen Stoffen ist (Forman, Maiorino, & Ursini, 2010). Sie wirken dadurch als Entzündungsmediator auf die Leukozyten, die wiederum als Mediatoren die Produktion von Zytokinen und andere Moleküle verstärken (Lee & Yang, 2012).

Sollte es also zu einer Überproduktion von oxidativen Verbindungen kommen, kann es dadurch als Folge zu einer überschießenden inflammatorischen Antwort kommen, wodurch ein inflammatorischer Stress entstehen kann (Bauer & Fuente, 2016; Catana et al., 2015; Fulop et al., 2013; Nikolich-Zugich, 2014; Xu et al., 2015). Dieser kann auch bei älteren Personen beobachtet werden, da etwa die Werte der proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6), sowie des C-reaktiven Proteins (CRPs) bei älteren Personen zwei- bis dreifach erhöht sind (Petersen & Pedersen, 2005; Wilund, 2007).

Wie in Abbildung 3 ersichtlich erfolgt eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine durch eine Zunahme der damage associated molecular patterns (DAMP) oder der pathogen-associated molecular patterns (PAMP). DAMP entstehen durch eine altersbedingte Gewebsschädigung, welche sowohl bei pathologischen Zellen, als auch bei gesunden Zellen natürlich ist. PAMP hingegen entstehen bei der Erkennung einer Infektion im Rahmen der angeborenen Immunantwort (Bauer & Fuente, 2016).

Proinflammatorische Zytokine werden zum Teil durch Leukozyten hergestellt, allerdings nicht notwendigerweise zur Abwehr gegen Infektionen, sondern auch aufgrund der Beschädigung der Zelle durch oxidativen Stress. Der Körper versucht diese Zellschäden zu reparieren, was mit einer weiteren Erhöhung der Produktion von oxidativ-inflammatorischen Verbindungen einhergeht. Daher kann es zu einem sogenannten sterilen Entzündungsprozess kommen, da die Immunantwort nicht aufgrund eines Erregers sondern aufgrund der DAMP stattfindet (Bauer & Fuente, 2016; Feldman et al., 2015; Rubartelli, Lotze, Latz, & Manfredi, 2013; Tang, Kang, Coyne, Zeh, & Lotze, 2012; Venereau,

Cerioti, & Bianchi, 2015), die Immunzellen aktivieren (Feldman et al., 2015; Tang et al., 2012). Dies könnte ein möglicher Grund für die Entstehung des chronischen, geringgradigen Entzündungszustands bei älteren Personen sein (Feldman et al., 2015).

Wie in Abbildung 4 ersichtlich ist ein gewisser Level an inflammatorischen Verbindungen im Körper von Nöten, um auf pathologische Zellen eine passende Immunantwort zu geben. Jedoch kann es bei einem Überschuss von proinflammatorischen Stoffen, beziehungsweise bei einer zu geringen Antwort der antiinflammatorischen Stoffe zu einer inflammatorischen Stresssituation kommen (Bauer & Fuente, 2016). Im höheren Alter trifft nun eine höhere Stresssituation durch Oxidantien auf eine Stresssituation durch die abwehrende Entzündungsreaktion des Körpers. Diese chronische oxidative-inflammatorische Stresssituation kann dadurch zu altersspezifischen Veränderungen im Organismus führen. Es wird dabei die Zellstruktur der Lipide, der Proteine und der DNA beschädigt. Die Folgen sind Beeinträchtigungen des Immunsystems, aber auch des Hormonsystems und des vegetativen Nervensystems. Die Folgen beim Abbau des Immunsystems, beziehungsweise beim Zusammenspiel des Immunsystems mit dem Hormonsystem und dem vegetativen Nervensystem, sind ein Verlust der Homöostase, eine beschleunigte Alterung, eine höhere Wahrscheinlichkeit für altersspezifische Krankheiten, sowie eine Verwicklung in die Immunoseneszenz (Bauer & Fuente, 2016).

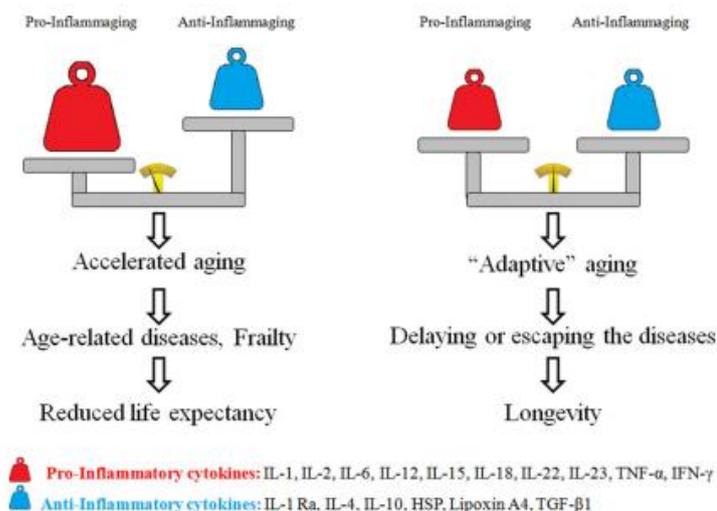


Abbildung 4 - Gleichgewicht der Immunantwort (Minciullo et al., 2016)

Wie wichtig die Kontrolle der Immunantwort und der daraus folgenden chronisch erhöhten Entzündungsparameter im Alter ist, zeigt eine neuere Studie bei der veranschaulicht wird, dass CCR4 (C-C chemokine receptor type 4) positive regulatorische T-Zellen im Alter mit einer signifikant höheren Überlebenschance einhergehen (Derhovanessian et al., 2015). Dies bedeutet, dass die Kontrolle des oxidativ-inflammatorischen Stresses im Alter eine wichtige Komponente bei einer physiologischen Alterung ist (Bauer & Fuente, 2016). Es konnte nachgewiesen werden, dass Menschen im Alter von mehr als 100 Jahren ein sehr gutes Redoxgleichgewicht besitzen. Das bedeutet, dass sie das oxidative Stressniveau schneller senken können, um wieder ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Verbindungen herzustellen. Im Gegensatz dazu tritt bei Personen mit einem hohen oxidativen Stressniveau die Immunoseneszenz früher auf, was die Lebensspanne deutlich verringert (De la Fuente, 2014).

Diese These ist allerdings nicht ganz unumstritten, da man in einigen Studien keinen Zusammenhang zwischen Mortalität und Entzündungsparametern feststellen konnte (Di Bona et al., 2009; Franceschi & Campisi, 2014). Dies trifft auch auf den Zusammenhang zwischen Inflammaging und Morbidität zu, da man beispielsweise bei verschiedenen 100-jährigen Personen ein hohes Maß an proinflammatorischen Markern festgestellt hat, bei denen der Ausbruch von Krankheiten aber verschoben wurde (Franceschi & Campisi, 2014).

1.3 Körperliche Aktivität und Sport

Körperliche Inaktivität ist einer der größten Risikofaktoren in Bezug auf die Mortalität (I. M. Lee et al., 2012; Myers et al., 2004). Das Ausmaß der Inaktivität steigt kontinuierlich mit dem Alter an (Paterson & Warburton, 2010; Troiano et al., 2008). Eine der wichtigsten Ansätze um die Morbidität zu verzögern ist daher eine Lebensstilveränderung, zum Beispiel in Form einer erhöhten körperlichen Aktivität (American College of Sports et al., 2009; Bauman, Merom, Bull, Buchner, & Fiatarone Singh, 2016; Booth, Roberts, & Laye, 2012; Chen, Apostolakis, & Lip, 2014; Crimmins, 2015; Keeler, Guralnik, Tian, Wallace, & Reuben, 2010).

Der positive Einfluss von körperlicher Aktivität auf eine geringere Morbidität und Mortalität hat über mehrere Jahrzehnte eine breite epidemiologische Evidenz in vielen verschiedenen Bereichen angesammelt, wobei die neuesten neurologischen und

psychosozialen Erkenntnisse berücksichtigt werden (Bauman et al., 2016). Ein aktiver Lebensstil mit ausreichend körperlicher Aktivität bewirkt sogar positive Effekte bei der Morbidität und der Mortalität, selbst wenn man erst in einem höheren Alter damit startet (Stessman, Hammerman-Rozenberg, Cohen, Ein-Mor, & Jacobs, 2009).

Diese positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf Morbidität und Mortalität bleibt bestehen, obwohl belegt ist, dass es aufgrund des höheren Sauerstoffverbrauchs bei körperlicher Aktivität zu einer vermehrten Produktion von freien Radikalen kommt (Bloomer & Goldfarb, 2004). Allerdings wird die größte Menge des Sauerstoffs für den Stoffwechsel benötigt und nur 2-5% werden in freie Radikale umgewandelt (Di Meo & Venditti, 2001). Da diese Menge sehr gering ist verändert sie die Homöostase in der Zelle nur gering, wodurch die Zellen und das umliegende Gewebe die Möglichkeit haben eine höhere Resistenz gegen oxidativen Stress zu entwickeln, indem sie die antioxidative Kapazität erhöhen (Urso & Clarkson, 2003).

Das Konzept des Active Agings, welches mittlerweile seit 1980 existiert (Kalache, Aboderin, & Hoskins, 2002) versucht politische Rahmenbedingungen zu schaffen, um die Menschen beim gesunden Altern zu unterstützen (Weltgesundheitsorganisation, 2002). Der Vorteil für die Gesellschaft ist die Kostenersparnis durch ein geringeres Auftreten an chronischen Erkrankungen, was zu mehr produktiven Lebensjahren führt (American College of Sports et al., 2009; Weltgesundheitsorganisation, 2002).

Für ältere Personen werden Ausdaueraktivitäten empfohlen, welche große Muskelgruppen beanspruchen, wie zum Beispiel Walken, Schwimmen oder Radfahren. Zusätzlich wird ein aufbauendes Krafttraining, sowie ein Gleichgewichtstraining zur Gesundheitsförderung empfohlen (Garber et al., 2011). Die Evidenz ist jedoch gut, dass auch Krafttraining ohne ein zusätzliches Ausdauertraining präventiv gegenüber nichtübertragbaren Krankheiten wirkt (American College of Sports et al., 2009).

Die Bewegungsempfehlungen für ältere Personen ab 65 Jahren der WHO berücksichtigen beinahe alle sportmotorischen Fertigkeiten (Kraft, Ausdauer, Koordination, Beweglichkeit) mit Ausnahme der Schnelligkeit. Der komplette Umfang der körperlichen Aktivität sollte mindestens 150 Minuten mit moderater Intensität oder 75 Minuten mit intensiverer Intensität im Sinne eines Ausdauertrainings pro Woche haben. Die aeroben Aktivitäten sollten zumindest 10 Minuten am Stück andauern. Den größtmöglichen Benefit für die Gesundheit bekommt man bei 300 Minuten körperlicher Aktivität pro Woche. Zusätzlich

wird ein Gleichgewichtstraining an drei Tagen der Woche und ein Beweglichkeitstraining, als auch ein Krafttraining an zwei Tagen pro Woche empfohlen (Weltgesundheitsorganisation, 2016).

Neuere Metaanalysen zeigen sogar, dass sogar bei niedrigeren Umfängen eine signifikante Senkung der Mortalität möglich ist (Hupin et al., 2015). Eine neuere Arbeit legt sogar nahe, dass man anstatt die körperliche Aktivität zu steigern, nur die sitzende Zeit reduzieren muss (Sjogren et al., 2014). Unter Betracht dieses Punktes kann man zu körperlicher Aktivität nicht nur sportliche assoziierte Aktivitäten mit einbeziehen, sondern muss auch Alltagsaktivitäten, wie Stiegen steigen, Haushalt machen oder gemütliches Gehen berücksichtigen (Matthews, Hagstromer, Pober, & Bowles, 2012).

Neben einer verbesserten Mobilität bewirkt regelmäßige körperliche Aktivität eine Senkung des Risikos an kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes zu erkranken. Zusätzlich beeinflusst es unter anderem die Blutfette und Bluthochdruck positiv. Alle diese Effekte können auch bei älteren Personen erzielt werden (American College of Sports et al., 2009; Vogel et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass auch das Risiko für einen Schlaganfall bei Personen unabhängig von Alter und Herkunft gesenkt werden kann (Gallanagh, Quinn, Alexander, & Walters, 2011). Weiters kommt es zu einer Steigerung der kognitiven Fähigkeiten, wodurch die Gesundheit sowohl bei Personen mit aber auch ohne Demenz-Erkrankung gefördert wird (Blondell, Hammersley-Mather, & Veerman, 2014).

Dieser positive Einfluss der körperlichen Aktivität wurde im Alterungsprozess auch im Hinblick auf verschiedene Biomarker festgestellt. Verschiedene Langzeitstudien, unter anderem bei Zwillingen, haben gezeigt, dass körperlich aktive Personen verglichen mit einer inaktiven Kontrollgruppe eine geringere Telomerverkürzung aufweisen (Kaliman et al., 2011; Ludlow et al., 2008). Dieser Effekt kann aber auch auftreten, indem man nur die sitzende Zeit reduziert (Sjogren et al., 2014). Dies legt nahe, dass aktive Menschen entweder einen reduzierten oxidativen Stress aufweisen oder positive epigenetische Veränderung durch ihren aktiven Lebensstil durchmachen (Kaliman et al., 2011).

Bei körperlicher Inaktivität wiederum kann es zu einem chronischen leichtgradigen Entzündungszustand führen - sowohl bei jungen, gesunden Personen (Fischer, Berntsen, Perstrup, Eskildsen, & Pedersen, 2007) als auch bei älteren Personen (Cesari et al., 2004). Ein möglicher Grund liegt in der Funktion des IL-6, da es bei entsprechender

Muskelkontraktion antiinflammatorisch wirkt und die proinflammatorischen Signalwege hemmt (Lambernd et al., 2012). Sollte der Muskel nicht benötigt werden, wird das IL-6 nicht in der Muskulatur sondern im Fettgewebe sezerniert und treibt dort als proinflammatorisches Zytokin die Entzündung voran (Gleeson et al., 2011; Handschin & Spiegelman, 2008).

1.4 Interventionsstudien und deren Auswirkungen auf IL-6, IL-1Ra und CRP

1.4.1 Auswirkungen von körperlicher Aktivität

Effekte von Ausdauertraining auf IL-6, IL-1Ra und CRP

Sportliche Aktivität und insbesondere Ausdauertraining ist in der Lage, chronisch erhöhte Entzündungswerte und insbesondere das IL-6 zu erniedrigen (Di Raimondo et al., 2013; Gondim et al., 2015; Izzicupo et al., 2013; Silveira Martins et al., 2015; Tiss et al., 2014). Dies wird jedoch kontrovers in der Wissenschaft gesehen. Ein Review hat gezeigt, dass nur 8 von 21 Studien einen signifikanten Rückgang von zumindest einem der Entzündungsmarker CRP, IL-6 und TNF durch eine Ausdauerintervention (Walking) feststellen konnten. Allerdings sind die Studien schwer vergleichbar aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Überprüfung der körperlichen Aktivität. Die Bandbreite reichte beispielsweise von Tagebüchern, zu Pedometern bis hin zur Kontrolle auf dem Laufband. Interessanterweise konnte in diesem Review gezeigt werden, dass ein signifikanter Rückgang nur in jenen Studien beobachtet werden konnte, bei denen die körperliche Aktivität beaufsichtigt wurde (Morettini et al., 2015). Außerdem lag die kürzeste Interventionsdauer, die mit einem signifikanten Rückgang der Entzündungsparameter assoziiert wurde, bei zumindest 8 Wochen. Dabei mussten 3-mal die Woche jeweils 10 000 Schritte zurückgelegt werden (Yakeu et al., 2010). Größere Beobachtungsstudien zeigen auch, dass 10 000 Schritte pro Tag zu verbesserten Werten bei den Entzündungsparametern CRP, IL-6 und TNF- α führen (Di Raimondo et al., 2013; Jennersjo et al., 2012; Nishida et al., 2014; Yates et al., 2008). Allerdings ist sich die Wissenschaft noch nicht einig, welche Entzündungsparameter durch ein Ausdauertraining beeinflusst werden können. Eine Querschnittstudie kommt beispielsweise zu dem Schluss, dass die Schrittzahl im Alltag negativ mit TNF- α korreliert. In Bezug auf den Parameter

IL-6 konnte bei dieser Arbeit jedoch kein Zusammenhang gezeigt werden (Hamer & Steptoe, 2008).

Bei den meisten Studien, welche die Effekte von Ausdauertraining auf IL-6 getestet haben, konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem IL-6 und dem Körperfett festgestellt werden. Das bedeutet, dass das IL-6 bei niedrigerem Körperfett auch niedriger ist (Handschin & Spiegelman, 2008; Ho, Dhaliwal, Hills, & Pal, 2013). Allerdings ist sich auch bei diesem Punkt die Wissenschaft uneinig. Vergleichbare Studien mit einem ähnlichen Rückgang beim BMI und beim Körperfett konnten keine Veränderung beim IL-6 sondern nur eine Senkung der Parameter TNF- α und CRP feststellen (Taghian, Rahnama, Esfarjani, & Sharifi, 2012).

Effekte von Krafttraining auf die IL-6, IL-1Ra und CRP

Einige Reviews über die Bedeutung von Krafttraining und dessen Einfluss auf verschiedene Zytokine weisen darauf hin, dass auch Krafttraining positive Auswirkungen auf die Entzündungsparameter haben könnte (Beyer, Mets, & Bautmans, 2012; Calle & Fernandez, 2010; de Salles et al., 2010). Außerdem zeigt sich, dass Krafttraining positive Effekte auf den chronisch leichtgradigen Entzündungszustand hat, obwohl es zu keinen Veränderungen beim Gewicht oder Körperfett kommt (Beyer et al., 2012). Jedoch ist der Vergleich häufig schwer, da es zahlreiche Studien mit einem schwächelnden Studiendesign gibt (de Salles et al., 2010).

Einige Studien weisen daraufhin, dass durch Krafttraining etwa die Insulinsensitivität erhöht und das CRP gesenkt werden kann (Balducci et al., 2010; Brooks et al., 2007; Calle & Fernandez, 2010; Donges, Duffield, & Drinkwater, 2010; Fisher et al., 2011; Martins, Neves, Coelho-Silva, Verissimo, & Teixeira, 2010; Ogawa, Sanada, Machida, Okutsu, & Suzuki, 2010; Olson, Dengel, Leon, & Schmitz, 2007).

Eine Studie konnte nachweisen, dass das IL-6 nach einer Krafttrainingsintervention gesteigert ist, wodurch das IL-1Ra stimuliert wird. Durch diesen Effekt könnten weitere proinflammatorische Zytokine gehemmt werden (Forti et al., 2016). Zu keinem signifikanten Effekt auf die beiden Parameter kam es in der Arbeit von Rall et al. (1996), obwohl das Studiendesign große Ähnlichkeiten zu der Arbeit von Forti et al. (2016) besitzt. Dass ein erhöhter IL-6 Wert durch eine Intervention in Form eines Krafttrainings die proinflammatorischen Zytokine hemmen kann, steht in Widerspruch zu der Arbeit von

Fisher et al. (2011), bei der es zu einer Senkung des Parameters IL-6 und zugleich zu einer Senkung des CRP kommt. Eine Erniedrigung des IL-6 konnten weitere Studien belegen (Cordova et al., 2011; M. D. Phillips, Flynn, McFarlin, Stewart, & Timmerman, 2010). Allerdings kann eine Senkung des Parameters CRP auch unabhängig zu einer signifikanten Veränderung des IL-6 auftreten (Donges et al., 2010; Ogawa et al., 2010; Olson et al., 2007), ebenso wie es zu einer Steigerung des antiinflammatorischen Zytokins IL-1Ra ohne Beeinflussung des IL-6 kommen kann (Izquierdo et al., 2009).

Es gibt jedoch zahlreiche Studien, wie in Tabelle 1 ersichtlich, bei denen es trotz einer mehrwöchigen Intervention und vielen unterschiedlichen Studiendesigns zu keinen signifikanten Veränderungen bei den Parametern IL-6, IL-1Ra oder CRP kommt (Karavidas et al., 2006; Levinger et al., 2009; Onambele-Pearson, Breen, & Stewart, 2010; Rall et al., 1996; Stewart et al., 2007)

Tabelle 1 - Veränderung der Parameter IL-6, IL-1Ra und CRP durch Krafttraining

Autor	StudienteilnehmerInnen	Trainingsprotokoll	Dauer	Ergebnisse
Balducci et al., 2010)	14 Männer und 8 Frauen (61 ± 9 Jahre)	80% des Einwiederholungsmaximums (1-RM) (4 Übungen)	1 Jahre (2-mal pro Woche)	IL- 6 ↓ CRP ↓
Brooks et al., 2007)	21 Männer und 10 Frauen (66 ± 2 Jahre)	3 Sätze mit 8 Wiederholungen bei 60-80% des 1-RM (5 Übungen)	16 Wochen (3-mal pro Woche)	CRP ↓
Cordova et al., 2011	28 Frauen (71 ± 6 Jahre)	3 Sätze mit 12 Wiederholungen bei 70% des 1-RM (9 Übungen)	9 Monate (3-mal pro Woche)	IL-6 ↓
Donges et al., 2010	16 Männer und 19 Frauen	3 Sätze mit 8 Wiederholungen bei	10 Wochen (1-mal pro	IL- 6 →

		75% des 1-RM (7 Übungen)	Woche)	CRP ↓
Fisher et al., 2011	126 Frauen (20 – 41 Jahre)	1 Satz mit 15 Wiederholungen bei 80% des 1-RM (10 Übungen)	8 Wochen (3-mal pro Woche)	IL- 6 ↓ CRP ↓
Forti et al., 2016	65 Personen (68 ± 5 Jahre)	2 Sätze mit 10 Wiederholungen bei 80% des 1-RM	12 Wochen (3-mal pro Woche)	IL-6 ↑ IL-1Ra ↑
Karavidas et al., 2006	24 Patienten (57 ± 15 Jahre) mit einer Herzinsuffizienz	30 Minuten bei 5 Sekunden mit (25 Hz) und 5 Sekunden Pause (2 Übungen)	6 Wochen (5-mal pro Woche)	IL- 6 →
Levinger et al., 2009	28 Männer und 27 Frauen (51 ± 7 Jahre)	3 Sätze mit 8-12 Wiederholungen bei 75-85% des 1-RM (8 Übungen)	10 Wochen (3-mal pro Woche)	IL-6 → CRP →
Martins et al., 2010	5 Männer und 9 Frauen (73 ± 7 Jahre)	3 Sätze mit 15 Wiederholungen – subjektives Belastungsempfinden (8 Übungen)	16 Wochen (3-mal pro Woche)	CRP ↓
Izquierdo et al., 2009	12 Männer (33 ± 4 Jahre)	5 Sätze mit 10 Wiederholungen - subjektives Belastungsempfinden (1 Übung – Beinpresse)	7 Wochen (2-mal pro Woche)	IL- 6 → IL-1Ra ↑
Ogawa et al.,	21 Frauen (85 ±	2 Sätze mit 10	12 Wochen	IL- 6 →

2010	5 Jahre)	Wiederholungen - subjektives Belastungsempfinden (4 Übungen)	(1-mal pro Woche)	CRP ↓
Olson et al., 2007	32 Frauen (39 ± 5 Jahre)	2 Sätze mit 12 Wiederholungen - subjektives Belastungsempfinden (9 Übungen)	1 Jahr (2-mal pro Woche)	IL- 6 → CRP ↓
Onambele- Pearson et al., 2010	6 Männer und 6 Frauen (69 ± 6 Jahre)	2 Sätze mit 10 Wiederholungen bei 80% 1-RM (8 Übungen)	12 Wochen (3-mal pro Woche)	IL-6 →
Phillips et al., 2010	28 Frauen (71 ± 6 Jahre)	3 Sätze mit 10 Wiederholungen bei 80% des 1-RM	10 Wochen (3-mal pro Woche)	IL- 6 ↓
Rall et al., 1996	8 junge Männer (22-30 Jahre) 8 ältere Männer (65-80 Jahre)	3 Sätze mit 10 Wiederholungen bei 80% des 1-RM	12 Wochen (2-mal pro Woche)	IL-6 → IL1-RA →
Stewart et al., 2007	15 junge Männer und 14 junge Frauen (25 ± 5 Jahre) 14 ältere Männer und 17 ältere Frauen (71 ± 4Jahre)	2 Sätze mit 15 Wiederholungen bei 70-80% des 1-RM (8 Übungen)	12 Wochen (3-mal pro Woche)	IL-6 → CRP →

1.4.2 Ernährungsstudien

Gute Darmmikrobiota und der Stoffwechsel sind untrennbar mit dem angeborenen Immunsystem verbunden. Sollte dieser Komplex nicht optimal zusammenarbeiten, kommt es zu pathologischen Prozessen, wodurch es unter anderem zu einem erhöhten oxidativen Stress in der Zelle kommen kann. Dies fördert die Entwicklung von metabolischen Störungen, wie zum Beispiel eine erhöhte Gewichtszunahme, Hyperlipidämie und Insulinresistenz (Kellow, Coughlan, & Reid, 2014; Larsen et al., 2010). Dadurch kommt der Darmflora eine wichtige Rolle bei der Immunantwort zu. Sie kann die Widerstandsfähigkeit vom Wirten erhöhen, sowie eine unangemessene Immunantwort herabregulieren, was beispielsweise eine wichtige Rolle beim chronisch leichtgradigen Entzündungszustand einnehmen könnte (Burton-Freeman, 2010).

Menschen mit Übergewicht weisen einen erhöhten Spiegel an proinflammatorischen Zytokinen und einen geringeren an antiinflammatorischen Zytokinen auf (de Heredia, Gomez-Martinez, & Marcos, 2012; Manning et al., 2008). Vor allem IL-6, CRP und TNF- α korrelieren positiv mit Adipositas (Dandona, Ghanim, Mohanty, & Chaudhur, 2006). Da Übergewicht mit einer höheren Anzahl von adipösen Gewebe und einer erhöhten Anzahl an Adipozyten einhergeht, kann diese Kombination zu einem Sauerstoffmangel in der Zelle führen, welcher in einem Zelltod endet (Maury & Brichard, 2010). Die Aufgabe der Adipozyten ist es, die Immunantwort zu vermitteln, indem sie die Freisetzung von freien Fettsäuren und Adipozytokinen regulieren. Sollte dies bei den Adipozytokinen nicht gelingen, kommt es zu einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-6 oder TNF- α (Maury & Brichard, 2010). Wenn die Adipozyten diese Aufgabe nicht mehr optimal ausführen können, kommt es in Folge zu einer erhöhten Aufnahme von freien Fettsäuren und zu einer vermehrten Produktion von Adipozytokinen. Dies kann folglich zu einem chronisch leichtgradig erhöhten Entzündungszustand führen (Anghel & Wahli, 2007).

Eine fettreiche Ernährung kann direkt nach dem Essen zu einer erhöhten IL-6 und CRP Konzentration im Blut führen (Phillips et al., 2013), welches sich mit früheren Studien deckt, bei denen gezeigt wurde, dass bei Übergewichtigen direkt nach dem Essen die Entzündungsmarker höher sind, da Zytokine durch das adipöse Gewebe freigesetzt werden (Esser, van Dijk, Oosterink, Muller, & Afman, 2013). Diese Wirkung tritt sowohl bei Speisen mit wenig, als auch mit viel Fett ein. Die Teilnehmeranzahl an dieser Studie war

jedoch mit 29 Probanden (15 übergewichtig und 14 normalgewichtig) sehr gering (Manning et al., 2008). Bei einer größeren Studie führte eine fettreiche Ernährung zu einer Erhöhung von IL-6, CRP blieb jedoch unverändert (Blackburn et al., 2006). Bei gesunden, normal-gewichtigen Personen kommt es nach einer fettreichen Mahlzeit ebenfalls zu einem Anstieg der Zytokine. Diese sinken im Vergleich zu Personen mit Übergewicht und Diabetes jedoch schneller wieder auf das Ausgangsniveau ab. Bei Übergewichtigen mit Diabetes ist der Anstieg deutlich höher und das Abfallen zum Ausgangsniveau deutlich langsamer (Nappo et al., 2002). Die Evidenz für das Ansteigen des IL-6 nach einem fettreichen Essen ist bei übergewichtigen Personen hoch (Teng, Chang, Chang, & Nesaretnam, 2014).

Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Supplementationen wie Omega-3 Fettsäuren und Vitamin D (Pittas, Lau, Hu, & Dawson-Hughes, 2007) positive Auswirkungen auf den Entzündungszustand haben (Pittas et al., 2007; Teng et al., 2014). Wenn der Mahlzeit Vitamin C (1000mg) und Vitamin E (800IU) als Antioxidantien hinzugefügt werden, ist auch der Anstieg der Zytokine deutlich geringer (Nappo et al., 2002). Laut Teng et al. (2014) könnten Omega 3 Fettsäuren bei der Verbesserung des Entzündungszustandes von übergewichtigen Personen eine wichtige Rolle spielen, jedoch können die positiven Auswirkungen nicht nur auf die Omega 3 Fettsäuren bezogen werden, da die Probanden zusätzlich noch Gewicht verloren. Dies könnte den chronisch leichtgradigen Entzündungszustand noch stärker verbessert haben (Teng et al., 2014). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Supplementation von Vitamin D den Entzündungsgrad verringert (Pittas et al., 2007). Ein Vitamin D-Defizit geht außerdem mit verschiedenen Erkrankungen, welche besonders Übergewichtige betreffen, wie zum Beispiel mit der Insulinresistenz, einher (Teegarden & Donkin, 2009).

Eine zusätzliche Proteingabe neben einem Krafttraining kann positive Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung aufweisen (Campbell, Kim, Amankwaah, Gordon, & Weinheimer-Haus, 2015). Weiters kann die totale antioxidative Kapazität im Vergleich zu einem Krafttraining ohne zusätzlicher Supplementierung mit Molkeprotein erhöht werden (Sheikholeslami Vatani & Ahmadi Kani Golzar, 2012). Proteinsupplementierung gemeinsam mit Krafttraining kann auch einen positiven Einfluss auf proinflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel dem IL-6, und die sportmotorische Leistungsfähigkeit haben (Tomayko, Kistler, Fitschen, & Wilund, 2015). Hier ist die Datenlage jedoch

widersprüchlich, da die Verbesserung der sportmotorischen Leistungsfähigkeit und eine Senkung des CRP durch Krafttraining und Molkeprotein nicht immer belegt werden konnte (Weinheimer et al., 2012).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Auswirkungen eines regelmäßigen Krafttrainings auf chronisch erhöhte Entzündungsparameter, insbesondere auf IL-6 und CRP, sind wie bereits beschrieben noch unklar. Das Ziel dieser Studie ist es daher festzustellen, welchen Einfluss ein regelmäßiges Krafttraining mit Therabändern über einen Zeitraum von 6 Monaten mit und ohne Proteinsupplementierung bei älteren Personen auf chronisch erhöhte Entzündungsparameter sowie auf das antiinflammatorische Zytokin IL-1Ra hat. Weiters soll untersucht werden, ob bestimmte körperliche Merkmale, wie das Alter, das Geschlecht, die körperliche Leistungsfähigkeit oder die Körperzusammensetzung eine Rolle spielen. Das Ziel der Masterarbeit ist auch die Fortführung der Masterarbeit von Thomas Wolf (T. Wolf, 2015), dessen Hauptaugenmerk auf den Parametern TGF- β , TGF- β RI und miRNA-21 lag.

2 Methodik

Diese quantitative empirische Untersuchung umfasst die Analyse von Blutproben, die aus der *Vienna Active Ageing Study* stammten. Durchgeführt wurde diese Studie vom Institut für Sportwissenschaft und der Abteilung für Ernährungswissenschaft an der Universität Wien mit der Unterstützung des Kuratoriums der Wiener Pensionisten-Wohnhäuser (Oesen et al., 2015).

2.1 Teilnehmer und Teilnehmerinnen

Durch die Zusammenarbeit mit dem Kuratorium der Wiener Pensionisten-Wohnhäuser waren alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen zugleich Bewohner eines der 5 teilnehmenden Wohnhäuser:

- Seniorenheim Am Mühlengrund
- Seniorenheim Atzgersdorf
- Seniorenheim Hohe Warte

- Seniorenheim Leopoldau
- Seniorenheim Tratzberg

Um einen möglichst reibungslosen Ablauf der Studie gewährleisten zu können, wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt (T. Wolf, 2015):

1. Die Personen waren älter als 65 Jahre.
2. Die kognitive Leistungsfähigkeit durfte nicht übermäßig beeinträchtigt sein.
Dies wurde mit Hilfe des *mini-mental state examination scores* überprüft. Die Personen durften bei diesem Test den Wert 23 nicht unterschreiten (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).
3. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen durften keine Kontraindikationen für die Durchführung der Trainingstherapie besitzen. Dazu zählten beispielsweise:
 - Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Diabetische Retinopathie
 - Regelmäßige Einnahme von Kortison-haltigen Medikamenten
4. Erreichen von mindestens 6 Punkten bei der *short physical performance battery*. Dieser Test setzt sich aus einem Gleichgewichtstests, einem 30-Sekunden Aufstehetest und einer Messung der Gehgeschwindigkeit zusammen und zeigt den Grad der Selbstständigkeit der jeweiligen Person an (Vasunilashorn et al., 2009).
5. Kein regelmäßiges Krafttraining im letzten Jahr vor der Aufnahme in die Studie

Daraufhin wurden sie über den Grund der Studie aufgeklärt. Anschließend folgte die Besprechung über den Ablauf der Studie. Zuletzt wurden die Personen über den persönlichen Nutzen und das mögliche Gefahrenpotential, welches aus einer Teilnahme an der Studie resultieren kann, informiert.

Aus den an der Studie interessierten Personen der 5 Wohnhäuser (n=230) konnten 14 Teilnehmer und 103 Teilnehmerinnen alle Aufnahmekriterien erfüllen. Diese 117 wirkten dadurch anschließend freiwillig an der Studie mit.

2.2 Studiendesign

Bei dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden die Senioren (n=14) und Seniorinnen (n=103) in 3 Gruppen aufgeteilt. Die 3 Gruppen beinhalteten kognitives Training (CT), Krafttraining (RT) und Krafttraining mit ergänzendem Nahrungssupplement (RTS). Die Gruppe CT diente als Kontrollgruppe, da keinerlei aktiv

körperliches Training durchgeführt wurde. Die Trainingseinheiten erfolgten 2x pro Woche und erstreckten sich über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die Messzeitpunkte für die sportmotorischen Tests und den Blutabnahmen waren vor Beginn dieser Periode, nach 3 Monaten und am Ende dieser Periode nach 6 Monaten.

Die sportmotorischen Tests beinhalteten den 30-Sekunden Aufstehtest, den isometrischen Handgrifftest der rechten Hand, sowie den 6 Minuten Gehtest. Der zeitliche Ablauf der Tests war zu jedem Messzeitpunkt ident. Die sportmotorischen Tests wurden immer an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zwischen 9:00 und 11:00 durchgeführt. Am ersten Tag wurden der 6 Minuten Gehtest und der 30- Sekunden Aufstehtest absolviert. Am zweiten Tag folgte der isometrische Handgrifftest (Oesen et al., 2015). Um die Testgütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität bestmöglich zu berücksichtigen wurde auf folgende Punkte bei der Durchführung geachtet:

- Die Tests wurden immer von den gleichen Prüfern und Prüferinnen angeleitet
- Die Tests fanden immer auf denselben Geräten statt
- Die Testgeräte hatten immer dieselbe Positionierung
- Die Instruktionen an die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen war standardisiert

2.3 Intervention

Alle Interventionen wurden von qualifiziertem Personal durchgeführt, wobei die Gruppenanzahl mit 10 Personen limitiert war, um die Überprüfung der korrekten Ausführung bei jeder Übung sicher zu stellen (Oesen et al., 2015).

2.3.1 Krafttraining

Das Krafttraining wurde von einem Sportwissenschaftler bzw. einer Sportwissenschaftlerin angeleitet. Die Durchführung erfolgte mit Hilfe von Therabändern oder dem eigenen Körpergewicht. Durch den elastischen Kunststoff kann man viele Muskelgruppen mit wenig materiellem Aufwand kräftigen. Da diese Gummibänder mit unterschiedlichen Bandstärken im Handel erhältlich sind, kann man die Übungen auch von der Schwierigkeit relativ gut progressiv gestalten. Die leichteste Bandstärke besitzt die Farbe Gelb, darauf folgen die Farben Rot, Grün und Blau. Den stärksten Widerstand bietet die Farbe Schwarz (Page & Ellenbecker, 2011). Das Training wurde nach den Richtlinien des American College of Sports Medicine für ältere Personen durchgeführt (Nelson et al., 2007). Zu

Beginn jeder Einheit gab es ein 10-minütiges allgemeines Aufwärmen, woraufhin 35-40 Minuten verschiedene Übungen absolviert wurden, um den Körper zu kräftigen. Bei den Kräftigungsübungen wurde auf eine langsame und kontrollierte Ausführung, sowie auf die Beanspruchung aller großen Muskelgruppen geachtet. Trainiert wurde die Muskulatur der Beine, des Rückens, des Bauches, der Brust, der Schultern und der Arme. Abschließend folgte ein gemeinsames Abwärmen.

In den ersten 4 Wochen wurde jede Übung mit dem gelben Theraband absolviert, welches den schwächsten Widerstand leistet. Die Zielvorgabe an Wiederholungen pro Durchgang wurde mit 15 festgelegt. Falls die Probanden oder Probandinnen nach der durchgeführten Anzahl an Wiederholungen noch unterfordert waren, wurde die Bandstärke sukzessive erhöht. Das Belastungsempfinden wurde mit Hilfe des OMNI Resistance Scales beurteilt (Lagally & Robertson, 2006). Diese Skala läuft von 0-10, wobei 0 die geringste und 10 die höchste Belastung darstellt. Gaben die Probanden und Probandinnen einen Wert von unter 7 an, wurde beim darauffolgenden Training die Belastung gesteigert.

Im Laufe der Studie wurde auch der Trainingsumfang von einem auf zwei Durchgänge pro Übung erhöht. Der Trainingsumfang beläuft sich auf 2 Einheiten pro Woche über einen Zeitraum von 6 Monaten. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass zwischen jeder Einheit zumindest 48 Stunden Regenerationszeit lagen.

Am Ende der Studie führten 56,9% der Teilnehmer und Teilnehmerinnen die Übung mit dem roten Theraband aus und 43,1% verwendeten das schwarze (Oesen et al., 2015).

2.3.2 Krafttraining und Ernährungssupplementation

Zusätzlich zum Krafttraining, wie in 2.3.1 beschrieben, erhielten die Probanden und Probandinnen dieser Gruppe noch eine Ernährungssupplementation in Form eines Getränks. Der Name des Getränks lautet FortiFit und wird von der Nutricia GmbH in Wien, Österreich, hergestellt. Jede Einheit beinhaltet 150 kcal mit 20,7 g Protein, 9,3 g Kohlenhydraten, 3 g Fett, verschiedene Vitamine (D, B6, B12) und Mineralien. Es wurde zu jedem Frühstück und nach jeder Trainingseinheit, nach der Mengenvorgabe des anwesenden Ernährungswissenschaftlers, konsumiert. Ihre weiteren Essensgewohnheiten sollten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen nicht verändern (Oesen et al., 2015).

2.3.3 Kognitives Training

Diese Gruppe wurde als Kontrollgruppe zur RT und RTS herangezogen. Die Personen mussten 2-mal wöchentlich verschiedene kognitive Aufgaben oder koordinative Aufgaben lösen. Diese wurden zum Beispiel in Form eines Memory oder in verschiedene Geschicklichkeitsaufgaben verpackt. Der Zeitaufwand war ident zu den Gruppen RT und RTS, um die soziale Interaktion in den Studiengruppen gleich zu halten (Oesen et al., 2015).

2.4 Sportmotorische Testbatterie

2.4.1 6 Minuten Gehstest

Dieser Test ist ein Indikator für die aerobe Ausdauerfähigkeit (Steffen, Hacker, & Mollinger, 2002).

Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen mussten hierbei in 6-Minuten so oft wie möglich eine 30m lange Strecke auf und ab gehen. Die Wendepunkte wurden mit Hilfe von Hütchen markiert. Die Personen konnten jederzeit eine Pause machen oder das Tempo verlangsamen, falls sie es nicht mehr halten konnten. Nach 3, 4 und 5 min wurden sie über die verbleibende Zeit informiert. Ein parallel gelegtes Maßband unterstütze die Tester bei der Messung der zurückgelegten Distanz der letzten unvollständigen Runde (Oesen et al., 2015).

2.4.2 30- Sekunden Aufstehtest

Beim 30- Sekunden Aufstehtest wird die Kraft der unteren Extremitäten überprüft. Je mehr Wiederholungen möglich sind, desto höher ist die Mobilität und dementsprechend geringer ist das Sturzrisiko von älteren Personen (Rikli & Jones, 2013).

Die Personen hatten 30 Sekunden Zeit, so oft wie möglich aus einer sitzenden in eine stehende Position zu kommen. Das Kniegelenk und das Hüftgelenk mussten in der Endposition gestreckt sein. Die Hände mussten auf Brusthöhe verschränkt bleiben, um den Armschwung zu verhindern, was die Reliabilität erhöht. Ein 46 cm hoher Sessel mit Rückenlehne wurde für die Durchführung des Tests gegen eine Wand gestellt, um das Wegrutschen zu verhindern und die Verletzungsgefahr zu senken. Vor Beginn der Testung konnten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen 2-3 Wiederholungen durchführen, um sich an die Testgegebenheiten zu gewöhnen. Gezählt wurden in den 30 sek nur die korrekt

ausgeführten Wiederholungen. Die letzte Wiederholung nach Ablauf der 30 sek zählte nur, wenn die Person mehr als 50% der aufstehenden Bewegung absolvierte (Oesen et al., 2015).

2.4.3 Isometrische Handkraft

Bei der isometrischen Handgriffkraft wird die Kraft der oberen Extremitäten überprüft (Mijnarends et al., 2013). Sie wird mit Hilfe des Jamar Handdynamometers der Firma Sammons Preston, Inc. aus Bolingbrook, USA, gemessen.

Durchgeführt wurde der Test an der rechten Hand. Die Probanden und Probandinnen mussten sitzend den Ellenbogen im rechten Winkel am Körper anlegen und versuchten danach 4-5 sek mit maximaler Kontraktion das Dynamometer zusammenzudrücken. Die Personen hatten vor dem Start der Testung 2 Versuche mit submaximalem Einsatz, um sich an das Gerät zu gewöhnen. Bei dieser Gelegenheit wurde der Testgegenstand an die Hand der Teilnehmer und Teilnehmerinnen angepasst. Beim richtigen Test hatten sie dann 2 Versuche, wobei nur der bessere gewertet wurde. Zwischen den Versuchen hatten sie 60 s Pause (Oesen et al., 2015).

2.4.4 Anthropometrie

Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden zu allen Testterminen mit Hilfe einer digitalen Waage und einem Stadiometer erhoben. Die Ermittlung des Körpergewichtes wurde mit Hilfe des Modells „SECA Model 877“ der Seca GmbH & Co. KG aus Hamburg analysiert. Der Messfehler bei diesem Gerät liegt bei $\pm 0,1$ kg. Die Körpergröße wurde auch mit einem Gerät der Firma SECA GmbH & Co. KG aus Hamburg erhoben und zwar mit dem SECA Model 217. Der Messfehler bei der Messung der Körpergröße liegt bei $\pm 0,1$ cm. Da bei allen Personen beide Werte erhoben wurden konnte daraus der Body Mass Index berechnet werden (kg/m^2) (Oesen et al., 2015).

2.5 Blutproben

Von allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen wurde zu Beginn, nach 3 Monaten und am Ende der Intervention Blutproben genommen. Die Personen wurden in der Früh zwischen 6:30 und 8:00 in sitzender Position auf nüchternen Magen getestet. Für die Analyse der Zytokine wurden die *Z Serum Clot Activator collection tubes* (Vacuette®), der Firma Greiner Bio-One GmbH aus Kremsmünster in Österreich verwendet.

Die Blutröhren wurden nach 30-60 min nach der Entnahme bei 3,000 x g für 10 Minuten zentrifugiert. Die Bestimmung des Parameters hs-CRP aus dem Serum erfolgte am selben Tag der Bauabnahme mit Hilfe des Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Wien, Österreich). Das restliche Serum wurde aliquotiert und bei -80 °C bis zur weiteren Analyse aufbewahrt (Halper et al., 2015).

2.6 *Enzyme-linked-immunosorbent assays (ELISA)*

Die Zytokine IL-6 und IL-1Ra werden mit Hilfe der ELISA-Methode analysiert. Zur Bestimmung des IL-1Ra wird der in vitro human IL1-ra/ST2 ELISA Kit der Firma Ray Biotech Inc. (THP Medical Products Vertriebs GmbH) verwendet. Der Parameter IL-6 wird mit Hilfe des human IL-6 Quantikine® HS ELISA Kits der Firma Biomedica analysiert.

Bei beiden Verfahren sind auf der Platte alle 96 Vertiefungen von Anfang an mit einem Antikörper gegen das Antigen (IL-6 beziehungsweise IL-1Ra) versehen. Die Standards und die Vergleichsproben werden in die Vertiefungen hinein pipettiert, wobei die Proben für die Messung des IL-1Ra 1:2 im Probenpuffer verdünnt wurden. Beim nächsten Schritt wird der sekundäre Antikörper hinzugefügt, der quantitativ an das gebundene Antigen bindet. Durch die Zugabe eines Substrats findet in Abhängigkeit der Konzentration des Antigens ein Farbumschlag statt. Für die Messung des IL-6 wird noch eine Verstärkerlösung hinzugefügt, bevor man mit Hilfe einer Stopp-Lösung den chemischen Vorgang stoppt. Die Analyse erfolgte auf einem Spektrophotometer (Victor 3, Perkin Elmer).

Durchführung der Messung des IL-1Ra:

- Alle Reagenzien werden auf Zimmertemperatur gebracht.
- Um alle Kyrproteine zu entfernen, wird das Serum bei 1000xg für 10 Minuten zentrifugiert.
- Anschließend wird die Standardreihe vorbereitet.
- Die Proben werden in einem Verhältnis von 1:2 verdünnt (125µl des Serums und 125µl des Verdünnungsmittel A für die Proben)
- Danach werden 100 µl der Standardreihe und der Proben hinzugefügt.
- Es folgt eine 2,5 stündige Inkubationszeit unter leichtem Schwenken (500rpm)

- Das Verdünnungsmittel B für die Proben wird in einem Verhältnis von 1:5 (7ml Verdünnungsmittel B und 28ml diH₂O) vorbereitet.
- Danach wird die Platte mit dem Waschpuffer gewaschen
- Es werden 100 µl biotinyliertem Antikörper beigefügt.
- Es folgt eine 1-stündige Inkubationszeit unter leichtem Schwenken (500rpm)
- Der zweite Waschvorgang wird durchgeführt.
- 50,2 µl des HRP-Streptavidins werden hinzugefügt.
- Es folgt eine weitere 45-minütige Inkubationszeit unter leichtem Schwenken (500rpm)
- Der dritte und letzte Waschvorgang wird durchgeführt.
- Es werden 100 µl des Tetramethylbenzidin Substrats beigefügt.
- Danach erfolgt die letzte 30-minütige Inkubationszeit unter leichtem Schwenken (500rpm)
- Am Ende werden 50 µl der Stop Lösung hinzugefügt.
- Gleich darauf wird das Ergebnis am Wallac Victor 2 ELISA Reader bei 450 nm abgelesen.

Durchführung der Messung für IL-6:

- Alle Reagenzien werden auf Zimmertemperatur gebracht.
- Um alle Kyroproteine zu entfernen, wird das Serum bei 1000xg für 10 Minuten zentrifugiert.
- Anschließend wird die Standardreihe vorbereitet.
- Folgend werden 100 µL des Verdünnungsmittel RD1-75 für die Proben in jede Vertiefung hinzugefügt.
- Es werden 100 µl der Standardreihe und der Proben hinzugefügt
- Danach erfolgt eine 2-stündige Inkubationszeit unter leichtem Schwenken (500rpm).
- Die Platte wird zum ersten Mal mit Hilfe des Waschpuffers gewaschen.
- Darauf werden 200 µl des IL-6 Konjugats in die Vertiefungen pipettiert.
- Es folgt eine 2-stündige Inkubationszeit unter leichtem Schwenken (500rpm)
- Der zweite Waschvorgang wird durchgeführt.
- Es werden 50 µl der Substrat Lösung hinzugefügt.

- Wieder folgt eine 1-stündige Inkubationszeit.
- Es werden 50 µl der Verstärker Lösung hinzugefügt.
- Es folgt die letzte 30-minütige Inkubationszeit.
- Am Ende werden 50 µl der Stop Lösung hinzugefügt.
- Gleich darauf wird das Ergebnis am Wallac Victor 2 ELISA Reader bei 490 nm abgelesen.

2.7 Statistische Auswertung

Die Analyse der Ergebnisse erfolgt mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS. Das Signifikanzniveau Alpha wird auf 5% festgelegt, womit die statistische Nullhypothese bei $p < .05$ abgelehnt wird. Folgende Tests wurden verwendet:

- Kolmogorov-Smirnov-Test – zur Bestimmung der Normalverteilung der zu analysierenden Variablen
- Deskriptive Statistik (Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung) – zur Beschreibung der Messgrößen zu jedem Zeitpunkt der Studie
- Kruskal Wallis Test – zur Darlegung der Gruppenunterschiede bei der Baseline
- Friedman Test - für die Betrachtung von Zeiteffekten bei den unterschiedlichen Variablen
- Bonferroni Korrektur – um Mehrfachvergleiche zu berücksichtigen
- Mann-Whitney-U Test – zur Darstellung der Unterschiede zwischen den Personen, die die Studie beendet haben und den Studienabbrechern und Studienabbrecherinnen
- Spearman-Rho Test - für die Darstellung von Zusammenhängen zwischen den Variablen

3 Ergebnisse

3.1 Teilnahme

Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Gesamtzahl der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen über den Studienverlauf, aufgeteilt nach den Interventionsgruppen und für die einzelnen Tests.

Start der Intervention (n=104; Männer: n= 13; Frauen: n= 91)				
Baseline	Gruppen	CT	RT	RTS
	Blutparameter	n=35	n=37	n=32
	6 Minuten Gehtest	n=34	n=35	n=32
	30- Sekunden Aufsteh Test	n=34	n=35	n=32
	Isometrische Handgriffkraft	n=30	n=34	n=28
	BMI	n=35	n=37	n=32
3 Monate	Gruppen	CT	RT	RTS
	Blutparameter	n=28	n=31	n=28
	6 Minuten Gehtest	n=26	n=31	n=25
	30- Sekunden Aufsteh Test	n=26	n=31	n=25
	Isometrische Handgriffkraft	n=23	n=31	n=26
	BMI	n=29	n=32	n=28
6 Monate	Gruppen	CT	RT	RTS
	Blutparameter	n=25	n=30	n=24
	6 Minuten Gehtest	n=23	n=27	n=24
	30- Sekunden Aufsteh Test	n=24	n=27	n=24
	Isometrische Handgriffkraft	n=23	n=30	n=23
	BMI	n=25	n=31	n=24

Abbildung 5 - Studienteilnehmer aufgeteilt nach Ihrer Gruppe über den gesamten Studienverlauf

Zu Beginn der Intervention nahmen 104 Frauen und Männer teil, welche sich nach 6 Monaten auf 80 Teilnehmer und Teilnehmerinnen reduzierten. Das bedeutet, dass circa 77% der Personen, welche die Studie begonnen hatten, diese auch beendeten.

3.2 Baseline

3.2.1 Allgemeine Parameter

Es nahmen, wie man der Tabelle 2 entnehmen kann, in allen drei Gruppen deutlich mehr Frauen als Männer an der Studie teil. Da das Gefüge zwischen Männern und Frauen bei allen Gruppen allerdings gleichmäßig aufgeteilt war, gab es bei keinem einzigen Parameter, weder beim Alter ($p = 0.758$), noch bei den anthropometrischen Größen, wie dem Körpergewicht ($p = 0.958$), der Körpergröße ($p = 0.975$), der Muskelmasse ($p = 0.239$) oder der Fettmasse ($p = 0.948$) signifikante Unterschiede in der Baseline. Auch bei den verschiedenen Testbatterien, wie dem *Mini Mental State* ($p = 0.469$) oder der *short physical performance battery* (SPPB; $p = 0.421$) gab es keine signifikanten Unterschiede zu Beginn der Studie.

Tabelle 2 - Baseline (Alter, Anthropometrie, Testbatterien)

	Gesamt	CT	RT	RTS	p-Wert
Geschlecht (w/m)	91/13	30/5	33/4	28/4	
Alter (Jahre)	84.0 (65.0-97.4)	84.6 (69.4-97.4)	83.2 (71.7-93.2)	83.7 (65.0-92.2)	0.758
Körpergewicht (kg)	72.5 (46.2-114.7)	74.4 (46.2-114.7)	73.3 (54.0-89.6)	69.7 (56.3-112.4)	0.958
Körpergröße (m)	1.58 (1.4-1.82)	1.58 (1.42-1.80)	1.58 (1.40-1.82)	1.58 (1.47-1.72)	0.975
BMI (kg/m ²)	29.0 (18.1-50.0)	29.8 (18.1-36.9)	28.7 (22.7-40.2)	27.9 (22.4-50.0)	0.926
Mini Mental State (Punkte)	28 (22-30)	28 (23-30)	27 (22-30)	28 (22-30)	0.469
SPPB tatsächlich ohne Gehhilfe (Punkte)	10 (1-12)	10 (2-12)	10 (5-12)	10 (1-12)	0.421
Muskelmasse (kg)	20.4 (12.9-36.9)	19.3 (14.4-32.8)	19.9 (14.3-30.4)	21.4 (12.9-36.9)	0.239
Fettmasse (kg)	25.0 (5.4-54.3)	26.3 (6.3-48.2)	24.2 (12.0-39.8)	24.4 (5.4-54.3)	0.948

3.2.2 Spezielle Parameter

Bei den funktionellen Parametern, wie dem 30- Sekunden Aufstehtest ($p = 0.705$), dem 6 Minuten Gehstest ($p = 0.904$) und dem Handgriffkrafttest ($p = 0.107$) gab es zu Beginn der Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 3).

Auch bei den Zytokinen IL-6 ($p = 0.235$), IL-1Ra ($p = 0.904$) und dem CRP ($p = 0.983$) konnten bei der Baseline keine Differenzen festgestellt werden.

Tabelle 3 - Baseline (Funktionelle Parameter und Entzündungsmarker)

	Gesamt	CT	RT	RTS	
Geschlecht (w/m)	91/13	30/5	33/4	28/4	
IL6 (pg/ml)	1.61 (0.32-11.03)	1.74 (0.45-10.78)	1.50 (0.32-11.03)	1.44 (0.38-6.30)	0.235
IL1Ra (pg/ml)	0.29 (0.02-2.33)	0.29 (0.05-2.33)	0.30 (0.02-0.93)	0.28 (0.03-1.01)	0.904
CRP (mg/l)	2.25 (0.30-56.70)	2.30 (0.50-14.30)	2.20 (0.30-56.70)	2.10 (0.06-40.50)	0.983
30- Sekunden Aufsteh Test (Wiederholungen)	12 (0-25)	12.00 (0-22)	11.00 (0-20)	12.50 (0-25)	0.705
6 Minuten Gehstest (Meter)	365 (114-620)	362 (114-620)	366 (134-558)	360 (180-552)	0.904
Handgriffkraft (kg)	18.0 (2.0-40.5)	16.0 (2.0-36.0)	20.0 (4.0-32.0)	18.0 (8.0-40.5)	0.107

3.2.3 Auswirkungen der Intervention auf die sportmotorische Leistungsfähigkeit

Signifikante Unterschiede im Verlauf der Studien konnten bei den Gruppen Krafttraining (RT) und Krafttraining mit ergänzendem Nahrungssupplement (RTS), sowohl bei den funktionellen Parameter 30- Sekunden Aufstehtest ($p < 0.001$ und $p = 0.003$), als auch beim 6 Minuten Gehstest ($p = 0.021$ und $p = 0.015$) festgestellt werden (Tabelle 4). Nach der Post-hoc Analyse wird ersichtlich, dass es bei der Gruppe RT im Vergleich zur Baseline sowohl nach 3 Monaten (+ 27%, $p = 0.011$), als auch nach 6 Monaten (+27%, $p = 0.003$) einen signifikanten Anstieg gab. Allerdings kam es zu keinen weiteren Verbesserungen zwischen den Tests nach 3 und nach 6 Monaten. Auch bei der Gruppe

RTS zeigt sich bei den Post-hoc Test, dass es bei dem Vergleich der Baseline und den Tests nach 6 Monaten einen signifikanten Leistungsanstieg bei den 30- Sekunden Aufstehetest gab (+20%, $p = 0.004$). In der CT zeigte sich beim 30- Sekunden Aufstehetest, wie erwartet keine Veränderung ($p = 0.943$).

Bei den Tests bezüglich der Handgriffkraft gab es weder in der RT ($p = 0.183$), noch in der RTS ($p = 0.622$) oder in der CT ($p = 0.675$) signifikante Veränderungen.

Abschließend zeigte sich beim 6 Minuten Gehstest in den Gruppe RT ($p = 0.021$) und RTS ($p = 0.015$) eine signifikante Veränderung. Bei der Post-hoc Analyse wurde deutlich, dass es bei der Gruppe RT einen signifikanten Anstieg der Leistung zwischen der Baseline und dem Test nach 6 Monaten gab (+ 11,5%, $p = 0.022$). Bei der Gruppe RTS erfolgte ein deutlicher Anstieg zwischen der Baseline und dem Test nach 3 Monaten (+11,3%, $p = 0.020$). Keine Veränderung der Leistung zeigt sich wieder in der Gruppe CT.

Tabelle 4 - Auswirkungen der Gruppenaktivität auf die sportmotorische Leistungsfähigkeit

	Gruppe	Baseline	3 Monate	6 Monate	P-Wert
30- Sekunden Aufstehetest (Wiederholungen)	CT	12.0 (0-22)	11.5 (0-18)	11.0 (0 - 17)	0.943
	RT	11.0 (0-20)	14.0 (3.0-23.0)	14.0 (8.0 -25.0)	0.001*/**
	RTS	12.5 (0-25)	14.0 (0-24)	15.0 (0-35)	0.003 **
Handgriffkraft (kg)	CT	16.0 (2-36)	16.0 (4.0-39.0)	15.0 (4.0 - 38.0)	0.678
	RT	20.0 (4.0-32.0)	20.0 (9.0-30.5)	21.0 (6.0 - 31.0)	0.183
	RTS	18.0 (8.0-40.5)	18.0 (9.0-41.0)	18.0 (9.0 - 40.0)	0.622
6 Minuten Gehstest (Meter)	CT	362.0 (114.0 - 620.0)	377.5 (180.0 - 648.0)	369.0 (150.0 - 633.0)	0.650
	RT	366.0 (134.0 -558.0)	375.0 (165.0-559.0)	408.0 (231.0 -600.0)	0.021 **
	RTS	359.5 (180.0 - 552.0)	400.0 (175.0-912.0)	372.5 (207.0 - 900.0)	0.015 *

* signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkt 1 und 2

** signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkt 1 und 3

Die dazugehörigen Boxplots finden sich folgend für den 30- Sekunden Aufstehtest (Abbildung 6), für den Test der Handgriffkraft (Abbildung 7) und dem 6 Minuten Gehstest (Abbildung 8)

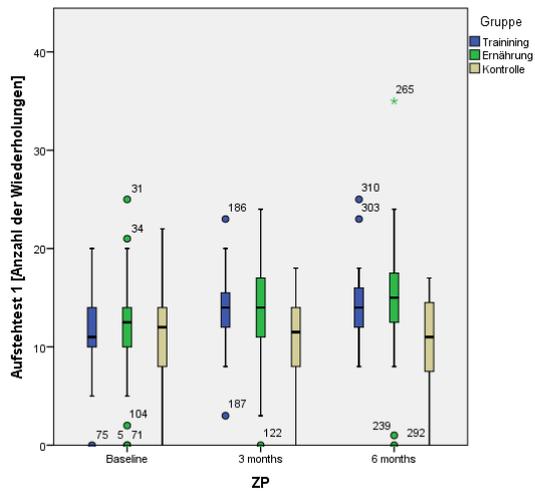


Abbildung 6 - Einfluss der Interventionen auf den 30- Sekunden Aufstehtest

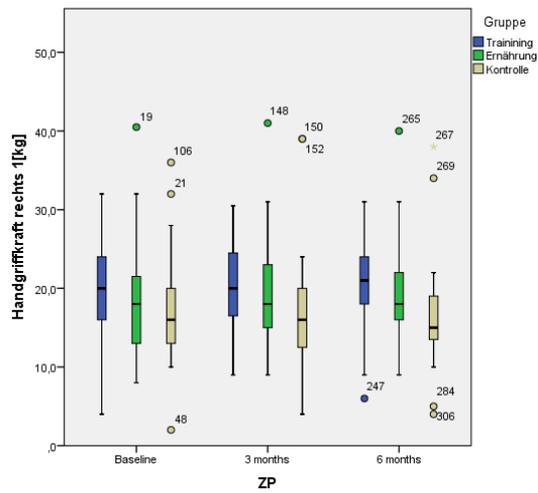


Abbildung 7 - Einfluss der Interventionen auf den Verlauf der Handgriffkraft

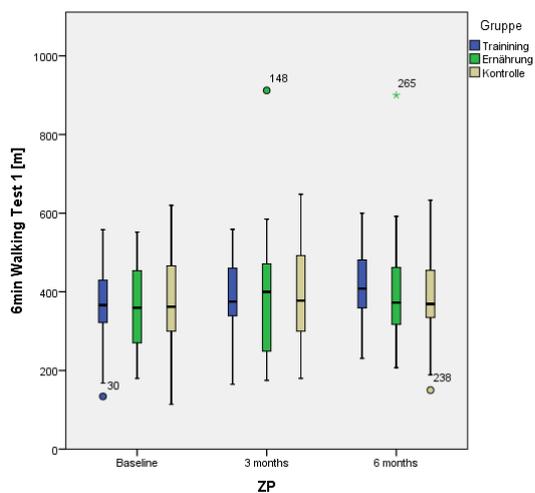


Abbildung 8 - Einfluss der Interventionen auf den 6 Minuten Gehstest

3.2.4 Auswirken der körperlichen Aktivität auf die Entzündungsmarker

Der einzige signifikante Unterschied wurde wie in Tabelle 5 ersichtlich in der CT Gruppe in Bezug auf IL-1Ra gefunden ($p = 0.006$). Die Post-hoc Analyse ergab eine signifikante Steigerung zwischen der Baseline und dem Test nach 3 Monaten (+17,2%, $p = 0.048$). Es folgte jedoch eine signifikante Senkung zwischen 3 und 6 Monaten (-13,3%, $p = 0.008$). In den Gruppen RT ($p = 0.130$) und RTS ($p = 0.577$) konnten keine Veränderungen gefunden werden.

Bei dem Parameter IL-6 gab es sowohl bei der Gruppe CT ($p = 0.878$), als auch bei den Gruppen RT ($p = 0.267$) und RTS ($p = 0.265$) keine signifikante Veränderungen.

Beim CRP zeigte sich in keiner der Gruppen, CT ($p = 0.350$), RT ($p = 0.938$), RTS ($p = 0.575$) eine auffällige Veränderung.

Tabelle 5- Auswirkungen der Gruppenaktivität auf die Entzündungsmarker

	Gruppe	Baseline	3 Monate	6 Monate	P-Wert
IL 6 (pg/ml)	CT	1.74 (0.45-10.78)	1.74 (0.28 - 17.25)	1.72 (0.46 - 27.80)	0.878
	RT	1.50 (0.32-11.03)	1.29 (0.16 - 7.42)	1.65 (0.31 - 4.77)	0.267
	RTS	1.44 (0.38-6.29)	1.64 (0.36 - 5.18)	1.39 (0.32 - 4.30)	0.265
IL1Ra (pg/ml)	CT	0.29 (0.05-2.33)	0.34 (0.03 - 1.72)	0.30 (0.02 - 1.04)	0.006 */**
	RT	0.30 (0.02-0.93)	0.27 (0.01 - 1.49)	0.32 (0.01 - 0.82)	0.130
	RTS	0.28 (0.03-1.01)	0.26 (0.02 - 2.82)	0.37 (0.01 - 0.94)	0.577
CRP (mg/l)	CT	2.30 (0.50-14.30)	2.45 (0.20 - 52.20)	2.50 (0.30 - 22.10)	0.350
	RT	2.20 (0.30-59.70)	2.50 (0.50 - 22.90)	2.25 (0.60 - 12.70)	0.938
	RTS	2.10 (0.60-40.50)	2.30 (0.60 - 11.80)	2.15 (0.40 - 13.40)	0.575

* signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkt 1 und 2

** signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkt 2 und 3

Die dazugehörigen Boxplots finden sich folgend für IL-6 (Abbildung 9), für CRP (Abbildung 10) und IL-1Ra (Abbildung 11).

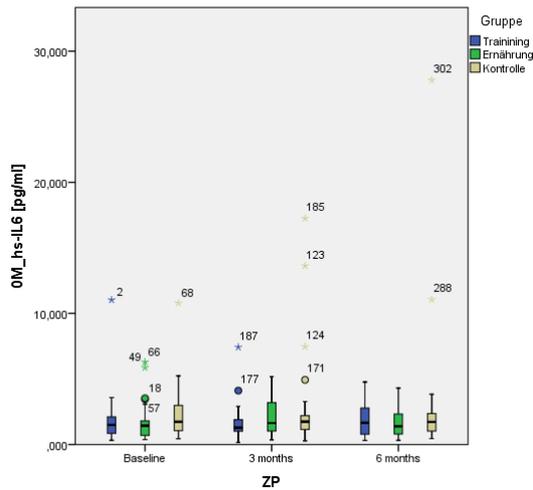


Abbildung 9 - Einfluss der Interventionen auf IL-6

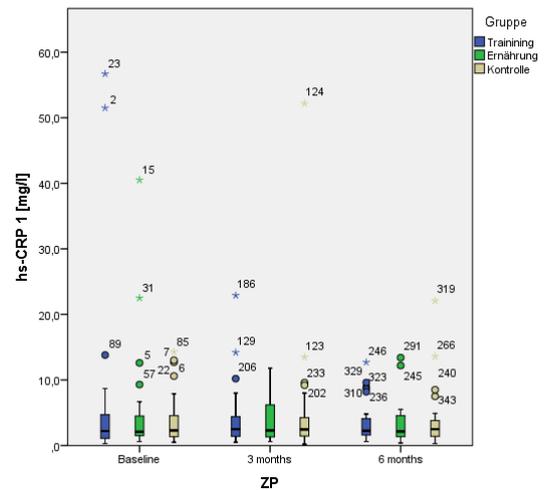


Abbildung 10 - Einfluss der Interventionen auf CRP

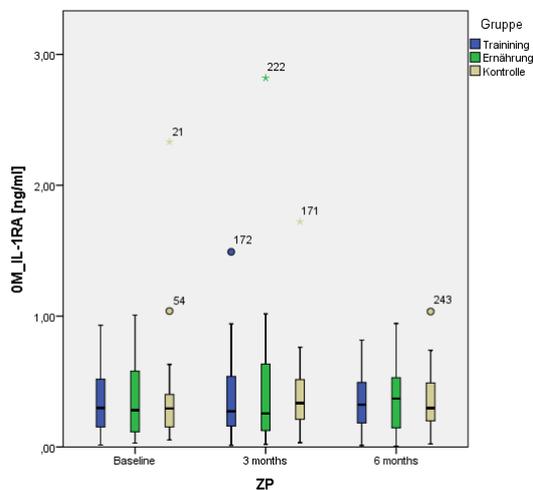


Abbildung 11 - Einfluss der Interventionen auf IL-1RA

3.3 Korrelationen

3.3.1 Baseline: Vergleich funktioneller Parameter und Entzündungsmarker

Berechnet wurden die verschiedenen Korrelationen mit Hilfe des Spearman-Rho Test. Der Entzündungsmarker IL-6 korreliert signifikant negativ mit dem 30- Sekunden Aufstehetest ($r = -0.203$, $p = 0.043$) und dem 6 Minuten Gehstest ($r = -0.230$, $p = 0.021$). Der Blutparameter CRP korrelierte signifikant positiv mit dem Parameter Handgriffkraft ($r = 0.210$, $p = 0.045$). Bei allen anderen Parametern gibt es keine auffälligen Korrelationen (Tabelle 6).

Tabelle 6 - Korrelation Baseline (funktionelle Parameter und Entzündungsmarker)

		IL6	CRP	IL1Ra
30- Sekunden Aufstehetest (Wiederholungen)	Spearman-Rho	-,203*	-,023	,038
	p Wert	,043	,819	,710
Handgriffkraft (kg)	Spearman-Rho	-,011	,210*	,112
	p Wert	,914	,045	,296
6 Minuten Gehstest (Meter)	Spearman-Rho	-,230*	,074	-,063
	p Wert	,021	,464	,538

3.3.2 Verlauf: Funktioneller Parameter und Entzündungsmarker

Beim Vergleich des Verlaufs der funktionellen Parameter, gemessen an der Differenz der Leistungen nach 6 Monaten im Vergleich mit der Baseline, und dem Verlauf der Entzündungsmarkern, ebenfalls gemessen an der Differenz der Werte nach 6 Monaten im Vergleich mit der Baseline, gab es, wie in Tabelle 7 ersichtlich, keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 7 – beim Verlauf (funktioneller Parameter und Entzündungsmarker)

		Verlauf IL-6	Verlauf CRP	Verlauf IL-1Ra
Verlauf 30- Sekunden Aufstehetest (Wiederholungen)	Spearman-Rho	-,014	,043	-,053
	p Wert	,905	,720	,672
Verlauf Handgriffkraft (kg)	Spearman-Rho	-,054	-,011	-,087
	p Wert	,652	,925	,485
Verlauf 6 Minuten Gehstest (Meter)	Spearman-Rho	-,113	-,098	-,011
	p Wert	,349	,410	,932

3.3.3 Verlaufsvergleich zwischen Entzündungsmarker

In Tabelle 8 wird ersichtlich, dass Veränderungen im CRP signifikant positiv mit Veränderungen im IL-6 ($r = 0.543$, $p < 0.001$) und im IL-1Ra ($r = 0.386$, $p = 0.001$) korrelierten. Zwischen den Parametern IL-6 und IL-1Ra gab es keine eindeutige Korrelation.

Tabelle 8 - Korrelation beim Verlauf (Vergleich der Entzündungsmarker)

		Verlauf IL-6	Verlauf CRP	Verlauf IL-1Ra
Verlauf IL-6 (pg/ml)	Spearman-Rho	1,000	,543**	,187
	p Wert		,000	,116
Verlauf CRP (mg/l)	Spearman-Rho	,543**	1,000	,386**
	p Wert	,000		,001
Verlauf IL-1Ra (pg/ml)	Spearman-Rho	,187	,386**	1,000
	p Wert	,116	,001	

3.3.4 Verlauf: Funktioneller Parameter und Entzündungsmarker aufgeteilt nach Gruppen

Bei der Gruppe CT bestand, wie in Tabelle 9 ersichtlich, eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Verlauf der Parameter IL-6 und dem 30- Sekunden Aufstehtest ($r = -0.540$, $p = 0.008$). Ansonsten gab es in der Gruppe keine weiteren Korrelationen.

In der Gruppe RT gab es keine einzige Korrelation zwischen den funktionellen Parametern und den Entzündungsmarkern.

In der Gruppe RTS zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Verlauf im 6 Minuten Gehstest und dem IL-6 ($r = -0.431$, $p = 0.040$) sowie zwischen der Veränderung im 6 Minuten Gehstest und dem CRP ($r = -0.590$, $p = 0.002$). Die weiteren Korrelationen zwischen den Parametern sind nicht auffällig.

Tabelle 9 -Korrelation beim Verlauf aufgeteilt nach den Gruppen (funktioneller Parameter und Entzündungsmarker)

		Verlauf IL-6	Verlauf CRP	Verlauf IL-1Ra
CT	Verlauf 30- Sekunden Aufstehtest (Wiederholungen)	Spearman-Rho	-,540**	-,139
		p Wert	,008	,527
	Verlauf Handgriffkraft (kg)	Spearman-Rho	-,112	,072
		p Wert	,630	,755
	Verlauf 6 Minuten Gehstest (Meter)	Spearman-Rho	-,054	,286
		p Wert	,813	,196
RT	Verlauf 30- Sekunden Aufstehtest (Wiederholungen)	Spearman-Rho	,237	,290
		p Wert	,244	,150
	Verlauf Handgriffkraft (kg)	Spearman-Rho	,025	,068
		p Wert	,899	,725

RTS	Verlauf 6 Minuten Gehstest (Meter)	Spearman-Rho	-,065	-,110	-,043
		p Wert	,753	,593	,850
	Verlauf 30-Sekunden Aufstehstest (Wiederholungen)	Spearman-Rho	,072	-,151	-,295
		p Wert	,745	,481	,172
	Verlauf Handgriffkraft (kg)	Spearman-Rho	-,240	-,245	-,183
		p Wert	,283	,260	,416
	Verlauf 6 Minuten Gehstest (Meter)	Spearman-Rho	-,431*	-,590**	-,366
		p Wert	,040	,002	,086

3.3.5 Verlaufsvergleich zwischen Entzündungsmarker aufgeteilt nach Gruppen

Betrachtet man die Veränderungen in den Entzündungsmarkern, so ergaben sich in der Gruppe CT signifikant positive Korrelationen zwischen CRP und IL-6 ($r = 0,504$, $p = 0,012$) sowie zwischen CRP und IL-1Ra ($r = 0,527$, $p = 0,010$) (Tabelle 10).

Die signifikant positive Korrelation zwischen Veränderungen im CRP und IL-6 konnte auch in den Gruppen RT ($r = 0,623$, $p < 0,001$) und RTS ($r = 0,513$, $p = 0,012$) gefunden werden. Interessanter Weise gab es hier keinen Zusammenhang zum IL-1Ra.

Tabelle 10 - Korrelation beim Verlauf aufgeteilt nach den Gruppen (Vergleich der Entzündungsmarker)

			Verlauf IL-6	Verlauf CRP	Verlauf IL-1Ra
CT	Verlauf IL-6 (pg/ml)	Spearman-Rho	1,000	,504*	,258
		p Wert		,012	,223
	Verlauf CRP (mg/l)	Spearman-Rho	,504*	1,000	,527**
		p Wert	,012		,010
	Verlauf IL-1Ra (pg/ml)	Spearman-Rho	,258	,527**	1,000
		p Wert	,223	,010	
RT	Verlauf IL-6 (pg/ml)	Spearman-Rho	1,000	,623**	,186
		p Wert		,000	,364
	Verlauf CRP (mg/l)	Spearman-Rho	,623**	1,000	,279
		p Wert	,000		,167
	Verlauf IL-1Ra (pg/ml)	Spearman-Rho	,186	,279	1,000
		p Wert	,364	,167	

RTS	Verlauf IL-6 (pg/ml)	Spearman-Rho	1,000	,513*	,113
		p Wert		,012	,615
	Verlauf CRP (mg/l)	Spearman-Rho	,513*	1,000	,364
		p Wert	,012		,088
	Verlauf IL-1Ra (pg/ml)	Spearman-Rho	,113	,364	1,000
		p Wert	,615	,088	

3.4 Drop Out vs. Non Drop Out

Die Unterschiede zwischen den Drop Outs, welche die Studie nicht beendet haben, und den Non Drop Outs wird mit Hilfe des Mann-Whitney-U Test berechnet. Wie sich in der Tabelle 11 zeigt, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen beim 30- Sekunden Aufstehtest ($p = 0.025$). In der Gruppe Non Drop Out ist der Median um 9% höher.

Weiters gab es bei den funktionellen Parametern auch beim 6 Minuten Gehstest einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0.002$). Auch hier war der Median in der Gruppe Non Drop Out um 23.3% höher.

Bei den Entzündungsmarkern zeigte sich beim IL-6 ein Trend zu niedrigeren Werten in der Non Drop Out Gruppe ($p = 0.094$), deren Median um 23.4% niedriger war.

Tabelle 11 - Unterschied Drop Out vs. Non Drop Out (funktionelle Parameter und Entzündungsmarker)

		Baseline	P Wert
30- Sekunden Aufstehtest (Wiederholungen)	Drop Out	11.0 (0-16)	0.025
	Non Drop Out	12 (0-25)	
Handgriffkraft (kg)	Drop Out	17 (4-36)	0.419
	Non Drop Out	18 (2-40.5)	
6 Minuten Gehstest (Meter)	Drop Out	308 (134-548)	0.002
	Non Drop Out	379.75 (214-620)	
IL6 (pg/ml)	Drop Out	1.74 (0.32-5.87)	0.094
	Non Drop Out	1.41 (0.37-11.03)	
CRP (mg/l)	Drop Out	2.2 (0.3-10.6)	0.813
	Non Drop Out	2.3 (0.5-56.7)	
IL1 Ra (pg/ml)	Drop Out	0.29 (0.04-2.33)	0.887
	Non Drop Out	0.30 (0.02-1.04)	

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, welche Auswirkungen ein Krafttraining, als auch die Kombination eines Krafttrainings mit einer zusätzlichen Proteinsupplementation, auf die Entzündungsparameter IL-6, IL-1Ra und das Akutphaseprotein CRP hat. Es konnte in dieser Arbeit nicht belegt werden, dass ein regelmäßiges Krafttraining, mit oder ohne Proteinsupplementation, Auswirkungen auf die Zytokine IL-6 oder IL-1Ra hat. Jedoch kam es in beiden Gruppen zu signifikanten Verbesserungen beim 30-Sekunden Aufstehetest und beim 6-Minuten Gehetest.

Vor allem bei einer Intervention durch Krafttraining kommt es zu großen Unterschieden beim Studiendesign und das macht den Vergleich schwer (de Salles et al., 2010). Es kommt bei den Studien unter anderem zu großen Differenzen bei:

- der Auswahl der Übungen
betreffend der zu trainierenden Muskelgruppen
- bei der Intensität der Übungen
gemessen am *one-repetition maximum*
- bei der Auswahl der Trainingsgeräte
betreffend eines Trainings in der offenen oder geschlossenen Kette
- bei der Anzahl der Einheiten pro Woche
- bei der Anzahl der Durchgänge pro Training und Übung
- bei der Anzahl der Wiederholungen pro Training und Durchgang

Eine neuere Studie mit einem ähnlichen Studiendesign wie bei dieser Arbeit zeigt, dass es bei älteren Personen (68 ± 5 Jahre) durch eine Krafttraining Intervention, zu einer Steigerung der antiinflammatorischen Parameter IL-6 und IL-1Ra kommt (Forti et al., 2016).

In dieser Arbeit wurde am Ende der Intervention das Krafttraining, ähnlich zu der Arbeit von Forti et al. (2016), mit 2 Durchgängen pro Übung an älteren Personen (84 ± 13 Jahre) durchgeführt. Um den Ablauf der Intervention für andere Studien vergleichbar zu machen, wurde das Training nach den Richtlinien des American College of Sports Medicine für ältere Personen durchgeführt (Nelson et al., 2007).

Das Training wurde mit 15 Wiederholungen bei 2 Durchgängen pro Übung mit einem Theraband durchgeführt, wobei das Belastungsempfinden der Index für die Intensität der Übungen war. Auch hier ist das Studiendesign ähnlich der Arbeit von Forti et al. (2016). Diese führten das Training mit 10-15 Wiederholungen bei 3 Durchgängen pro Übung durch, wobei sie die Belastung über das Einwiederholungsmaximum (1-RM) steuerten.

Zusätzlich zur Kontrollgruppe und zur Krafttrainingsgruppe wurden die Probanden und Probandinnen bei dieser Studie noch in eine dritte Gruppe aufgeteilt, bei der es zusätzlich zum Krafttraining eine Ernährungssupplementation mit vielen verschiedenen Vitaminen und geringer Fettkonzentration gab. Ein Ziel der Studie war es festzustellen, welchen Einfluss ein regelmäßiges Krafttraining bei älteren Personen auf verschiedene körperliche Merkmale hat. Um dies zu überprüfen wurden verschiedene sportmotorische Tests durchgeführt. Es zeigte sich, dass durch die Intervention eines Krafttrainings, unabhängig von der Ernährungssupplementation, zu einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit, beim 30- Sekunden Aufstehetest und beim 6 Minuten Gehetest kommt, während die Leistungen bei der Kontrollgruppe unverändert blieben. Dass es auch noch in einem höheren Alter zu positiven körperlichen Veränderungen kommen kann deckt sich mit der Arbeit von Stessman et al. (2009).

Ein weiteres Ziel der Studie war es herauszufinden, welchen Einfluss ein regelmäßiges Krafttraining auf die chronisch, erhöhten Entzündungsparameter hat. Dabei wurde der Biomarker CRP, das proinflammatorische Zytokin IL-6 und das antiinflammatorische Zytokin IL-1Ra analysiert. Hier kam es ähnlich der Arbeiten von Levinger et al. (2009) Schmidt et al. (2016) in keiner der 3 Gruppen zu signifikanten Veränderungen.

Um genauer festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen den körperlich veränderten Merkmalen und der Entzündungsparameter gibt, wurde der Spearman-Rho Test durchgeführt. Es kam allerdings zu keinen signifikanten Zusammenhängen.

Vergleicht man jedoch den Verlauf der Entzündungsparameter gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem proinflammatorischen Zytokin IL-6 und dem Botenstoff CRP. Der Grund dafür könnte sein, dass IL-6 auf Hepatozyten wirken kann wodurch in weiterer Folge CRP produziert werden kann (Zhang et al., 2006).

Auch zwischen dem Verlauf der antiinflammatorischen Zytokine IL-1Ra und CRP gibt es einen signifikant positiven Zusammenhang. Dies kann damit einhergehen, dass bei einer

Entzündung oder einer Infektion die Produktion sowohl von IL-1Ra (Cavallone et al., 2003), als auch von CRP beeinflusst wird (Kengne et al., 2012).

Bei der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den funktionellen Parameter und den Entzündungsmarker aufgeteilt nach Gruppen zeigt sich bei der Kontrollgruppe eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Verlauf des 30- Sekunden Aufstehetest und dem Verlauf des IL-6. Da es zu keinen signifikanten Veränderungen kam, weder beim Verlauf des 30- Sekunden Aufstehetests noch beim Verlauf des IL-6, könnte dies nur ein zufälliger signifikanter Treffer ohne einen bestimmten Hintergrund sein.

Interessanterweise kam es bei der reinen Krafttrainingsgruppe zu keinen Korrelationen zwischen den Parametern und den Entzündungsmarkern, während bei der Gruppe mit zusätzlicher Ernährungssupplementation ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Parameter IL-6 und CRP und dem Verlauf des 6 Minuten Gehetest beobachtet werden konnte. Da der 6 Minuten Gehetest ein Indikator für die aerobe Leistungsfähigkeit ist (Steffen et al., 2002), weisen diese signifikant negativen Zusammenhänge darauf hin, dass eine verbesserte aerobe Leistungsfähigkeit in der Lage ist das IL-6 positiv zu beeinflussen und dadurch auch die Produktion des Botenstoff CRP zu senken. Dies belegen zahlreiche Arbeiten, wonach Ausdauertraining die Möglichkeit besitzt, IL-6 zu hemmen (Di Raimondo et al., 2013; Gondim et al., 2015; Izzicupo et al., 2013; Silveira Martins et al., 2015; Tiss et al., 2014). Da in der vorliegenden Studie kein Ausdauertraining durchgeführt wurde, kann nicht schlüssig erklärt werden, wodurch dieser Effekt verursacht wurde. Einerseits könnte das Krafttraining indirekt auch die Ausdauerleistungsfähigkeit beeinflusst haben, auf der anderen Seite wurde nicht kontrolliert, ob die die Teilnehmer und TeilnehmerInnen nicht außerhalb der Intervention vermehrt körperlich aktiv waren.

Es zeigte sich außerdem, unabhängig der zugeteilten Gruppen, ein positiver Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Parameter CRP und IL-6. Dies belegt nochmals ganz klar den Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (Zhang et al., 2006)

In dieser Arbeit zeigte sich auch, dass es zwischen den Personen, welche die Studie beendeten und jenen, die aufgrund von Krankheit oder Non-Compliance abbrechen mussten bzw. wollten, signifikante Unterschiede in der Baseline gab. Die Menschen, die diese Studie nicht beendeten, hatten schon zu Beginn eine deutlich schwächere aerobe Leistungsfähigkeit und eine tendenziell höhere IL-6 Werte. Dies könnte darauf hinweisen,

dass eine Überproduktion von IL-6 schädliche Auswirkungen auf die Alterung hat und dadurch durchaus als Marker für Morbidität und Mortalität in Frage kommt (Giovannini et al., 2011). Außerdem zeigt sich das ein höherer IL-6 Spiegel, wie in anderen Arbeiten beschrieben, mit einer höheren Gebrechlichkeit, schlechterer körperlicher Leistungsfähigkeit, kognitivem Rückgang, sowie mit kardiologischen, neurologischen, aber auch vaskulären Erkrankungen einhergeht (Di Bona et al., 2009; Michaud et al., 2013).

Bei den Ergebnissen wird ersichtlich, wie bereits in anderen Arbeiten beschrieben, dass körperliche Aktivität, vor allem in Form von aerober Ausdauer, die Mortalität senken kann (I. M. Lee et al., 2012; Myers et al., 2004) und die Morbidität verzögern kann (American College of Sports et al., 2009; Bauman, Merom, Bull, Buchner, & Fiatarone Singh, 2016; Booth, Roberts, & Laye, 2012; Chen, Apostolakis, & Lip, 2014; Crimmins, 2015; Keeler, Guralnik, Tian, Wallace, & Reuben, 2010).

Wie bei anderen Arbeiten konnten auch in dieser Arbeit keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen Krafttraining mit oder ohne einer zusätzlichen Supplementation gezeigt werden (Collins, Longhurst, Roschel, & Gualano, 2016; Weinheimer et al., 2012). Im Gegensatz dazu stehen zahlreiche Studien, welche Veränderungen durch eine Ernährungssupplementation feststellen konnten (Nappo et al., 2002; Pittas et al., 2007; Teng et al., 2014). Mögliche Gründe für die fehlenden Differenzen zwischen der Krafttrainingsgruppe mit und ohne Supplementation könnte eine zu geringe Dosierung der Proteinzufuhr gewesen sein. Darüber hinaus könnten die Probanden die benötigte Zufuhr schon über die tägliche Nahrungszufuhr abgedeckt haben, wodurch eine zusätzliche Supplementation überflüssig wird.

Weswegen es in dieser Arbeit zu keinen signifikanten Verbesserungen bei den Entzündungsmarkern kam, kann zahlreiche Ursachen haben. Analysiert man zu Beginn die Auswirkungen der jeweiligen Gruppenaktivität kann man in den beiden Interventionsgruppen mit Krafttraining und in der Gruppe mit zusätzlicher Ernährungssupplementation eine signifikante Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit über den Trainingszeitraum feststellen. Vor allem die Verbesserung des 30- Sekunden Aufstehtests bedeutet, dass ein gewisser Anstieg der Kraft bei unteren Extremitäten stattgefunden hat. Interessanterweise gab es in beiden aktiven Trainingsgruppen, neben einer Verbesserung der Kraft der unteren Extremitäten auch

einen Anstieg bei der aeroben Leistungsfähigkeit. Der Anstieg bei der aeroben Leistungsfähigkeit könnte aus einer verbesserten Ansteuerung der Muskulatur der unteren Extremitäten und einer verbesserten Rumpfmuskulatur folgen. Man vermutet, dass es möglich ist, mit einem gezielten Krafttraining den Wirkungsgrad der Bewegungstechnik zu verbessern. Dadurch könnten die Probanden und Probandinnen mit der gleichen Energie in der gleichen Zeit eine größere Wegstrecke zurücklegen, da ihr Bewegungsablauf effizienter ist (Rønnestad & Mujika I, 2013; Beattie et al. (2014).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass es über den Trainingszeitraum zu keinen Veränderungen bei dem Test für die isometrische Handgriffkraft gekommen ist. Da dieser sportmotorische Test Aufschluss über die Veränderungen der Kraft bei den oberen Extremitäten geben soll (Mijnarends et al., 2013) könnte man daraus schließen, dass es in keiner der zwei aktiven Interventionsgruppen, da auch bei der Kontrollgruppe die Leistungen stabil blieben, zu Adaptionen im Training kam. Dies lässt die Möglichkeit offen, dass es aufgrund eines möglicherweise zu geringen Krafttrainingsreizes in den oberen Extremitäten zu keinen Adaptionen, sowohl bei der Kraft der oberen Extremitäten, als auch bei den Entzündungsparametern kam.

Wie bereits erwähnt kommt es zu großen Unterschieden beim Studiendesign diverser Arbeiten zum Thema Krafttraining und deren Einfluss auf verschiedene Entzündungsmarker (de Salles et al., 2010). Bezogen auf diese Arbeit könnten mögliche Gründe für die ausbleibende Adaption angeführt werden:

- die Auswahl der Übungen
Möglicherweise war die Übungsauswahl nicht effizient genug.
- die Intensität der Übungen
Es könnte sein, dass die Belastungssteuerung über das subjektive Belastungsempfinden die Probanden und Probandinnen zu einem zu geringen Trainingsreiz führte.
- die Auswahl der Trainingsgeräte
Den größten Widerstand beim Theraband bekommt man in endgradigen Positionen, da sich der Zug mit der Distanz vergrößert. Da das Ziel jeder Übung trotzdem der *full range of motion*, der volle Bewegungsradius, war führt dies zwangsläufig dazu, dass die Bewegung bis zu einem gewissen Grad ohne oder mit sehr wenig Widerstand abläuft.

- die Anzahl der Wiederholungen pro Training und Durchgang
Möglicherweise wäre es zielführender gewesen mit weniger Wiederholungen und mehr Widerstand zu arbeiten, um einen größeren Hypertrophie Effekt zu erzielen.

Wie man anhand dieser Studie sehen kann, gibt es zahlreiche Möglichkeiten die Intervention zu verändern und dadurch möglicherweise signifikante Veränderungen bei den Entzündungsparametern herbeizuführen. Diese unterschiedlichen Möglichkeiten des Krafttrainings gilt es bei den folgenden Arbeiten zu vereinen und dadurch ein Studiendesign zu bieten, welches die verschiedenen Arbeiten vergleichbar macht. Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Studie war, dass fast ausschließlich Frauen an der Studie teilnahmen. Aufgrund der bisherigen Arbeiten zu diesem Thema, wie im Kapitel 1.4 ersichtlich, kann davon ausgegangen werden, dass die Anpassung bei den Entzündungsmarkern unabhängig von den Geschlechtern ist. Dies sollte jedoch in einer Folgestudie mit einer ausgeglichenen Probandenanzahl zwischen Männer und Frauen geklärt werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Auswirkungen eines Krafttrainings mit Theraband, gesteuert über das subjektive Belastungsempfinden, einen möglicherweise zu geringen Trainingsreiz bei den oberen Extremitäten setzt, um einen ausreichend hohen Adaptionsvorgang im Körper in Gang zu bringen. Dies kann daraus resultieren, dass es für den anleitenden Sportwissenschaftler schwer kontrollierbar ist, ob die trainierende Person sich von der Intensität am Limit befindet oder einen zu geringen Reiz setzt. Auch die Ernährungssupplementation führt in dieser Form zu keinen Auswirkungen, weder auf die funktionellen Parameter, noch auf die Entzündungsmarker, im Organismus.

Abschließend lässt sich sagen, dass man mit Hilfe eines Theraband unterstützten Krafttrainings die sportmotorische Leistungsfähigkeit auch noch bis ins hohe Alter, an so gut wie an jedem Ort, also auch zu Hause, verbessern kann. Um Veränderungen bei den Zytokinen durch ein regelmäßiges Krafttraining zu erforschen, sollte in den folgenden Langzeitstudien objektive Methoden zur Überprüfung der körperlichen Aktivität während eines Krafttrainings angewendet werden. Man weiß, dass die Trainingsintensität sehr hoch sein muss, um die Masse und die Kraft der Muskel zu verbessern (Raymond et al., 2013). Jedoch kann trotz einer aufschlussreichen Instruktion bei einem Training mit einem Theraband zu einem zu geringen Trainingsreiz kommen, da die Personen schwer zu überwachen sind. Bei zukünftigen Studien könnte man Dehnungssensoren verwenden, um

das Training besser zu überwachen und dadurch den Krafttrainingsreiz optimaler zu treffen. Dadurch kann das Training effektiver gestaltet werden, wodurch es zu positive Veränderungen bei den Zytokinen kommen kann (Skovdal Rathleff et al., 2013).

Literatur

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). *Cellular and molecular immunology* (8. ed. ed.)
- Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., . . . Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*, *127*(3), 701-721 e701-770. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.050
- American College of Sports, M., Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., . . . Skinner, J. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(7), 1510-1530. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c
- Anghel, S. I., & Wahli, W. (2007). Fat poetry: a kingdom for PPAR gamma. *Cell Res*, *17*(6), 486-511. doi:10.1038/cr.2007.48
- Apfeld, J., O'Connor, G., McDonagh, T., DiStefano, P. S., & Curtis, R. (2004). The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. *Genes Dev*, *18*(24), 3004-3009. doi:10.1101/gad.1255404
- Apostolopoulos, V., de Courten, M. P., Stojanovska, L., Blatch, G. L., Tangalakis, K., & de Courten, B. (2016). The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*, *60*(1), 43-57. doi:10.1002/mnfr.201500272
- Balducci, S., Zanuso, S., Nicolucci, A., Fernando, F., Cavallo, S., Cardelli, P., . . . Pugliese, G. (2010). Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *20*(8), 608-617. doi:10.1016/j.numecd.2009.04.015
- Barzilai, N., Guarente, L., Kirkwood, T. B., Partridge, L., Rando, T. A., & Slagboom, P. E. (2012). The place of genetics in ageing research. *Nat Rev Genet*, *13*(8), 589-594. doi:10.1038/nrg3290
- Bauer, M. E., & Fuente, M. (2016). The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. doi:10.1016/j.mad.2016.01.001
- Bauman, A., Merom, D., Bull, F. C., Buchner, D. M., & Fiatarone Singh, M. A. (2016). Updating the Evidence for Physical Activity: Summative Reviews of the Epidemiological Evidence, Prevalence, and Interventions to Promote "Active Aging". *Gerontologist*, *56 Suppl 2*, S268-280. doi:10.1093/geront/gnw031
- Beattie, K., Kenny, I.C., Lyons, M., Carson, B.P. (2014). The effect of strength training on performance in endurance athletes. *Sports Med*, *44*(6):845-65. doi:10.1007/s40279-014-0157-y.

- Beyer, I., Mets, T., & Bautmans, I. (2012). Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *15*(1), 12-22. doi:10.1097/MCO.0b013e32834dd297
- Blackburn, P., Despres, J. P., Lamarche, B., Tremblay, A., Bergeron, J., Lemieux, I., & Couillard, C. (2006). Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity (Silver Spring)*, *14*(10), 1747-1754. doi:10.1038/oby.2006.201
- Blagosklonny, M. V. (2008). Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle*, *7*(21), 3344-3354. doi:10.4161/cc.7.21.6965
- Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, *14*, 510. doi:10.1186/1471-2458-14-510
- Bloomer, R. J., & Goldfarb, A. H. (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol*, *29*(3), 245-263.
- Boccardi, V., & Herbig, U. (2012). Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging. *EMBO Mol Med*, *4*(8), 685-687. doi:10.1002/emmm.201200246
- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*, *2*(2), 1143-1211. doi:10.1002/cphy.c110025
- Bradley, J. R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*, *214*(2), 149-160. doi:10.1002/path.2287
- Brooks, N., Layne, J. E., Gordon, P. L., Roubenoff, R., Nelson, M. E., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*, *4*(1), 19-27.
- Burton-Freeman, B. (2010). Postprandial metabolic events and fruit-derived phenolics: a review of the science. *Br J Nutr*, *104* Suppl 3, S1-14. doi:10.1017/S0007114510003909
- Calle, M. C., & Fernandez, M. L. (2010). Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract*, *4*(4), 259-269. doi:10.4162/nrp.2010.4.4.259
- Camous, X., Pera, A., Solana, R., & Larbi, A. (2012). NK cells in healthy aging and age-associated diseases. *J Biomed Biotechnol*, *2012*, 195956. doi:10.1155/2012/195956
- Campbell, W. W., Kim, J. E., Amankwaah, A. F., Gordon, S. L., & Weinheimer-Haus, E. M. (2015). Higher Total Protein Intake and Change in Total Protein Intake Affect Body Composition but Not Metabolic Syndrome Indexes in Middle-Aged Overweight and Obese Adults Who Perform Resistance and Aerobic Exercise for 36 Weeks. *J Nutr*, *145*(9), 2076-2083. doi:10.3945/jn.115.213595
- Catana, C. S., Calin, G. A., & Berindan-Neagoe, I. (2015). Inflammation-miRs in Aging and Breast Cancer: Are They Reliable Players? *Front Med (Lausanne)*, *2*, 85. doi:10.3389/fmed.2015.00085
- Cavallone, L., Bonafe, M., Olivieri, F., Cardelli, M., Marchegiani, F., Giovagnetti, S., . . . Franceschi, C. (2003). The role of IL-1 gene cluster in longevity: a study in Italian population. *Mech Ageing Dev*, *124*(4), 533-538.

- Cesari, M., Penninx, B. W., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A. M., Rhys Williams, G., . . . Ferrucci, L. (2004). Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *59*(3), 242-248.
- Chen, Y. W., Apostolakis, S., & Lip, G. Y. (2014). Exercise-induced changes in inflammatory processes: Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. *Ann Med*, *46*(7), 439-455. doi:10.3109/07853890.2014.927713
- Chou, J. P., Ramirez, C. M., Ryba, D. M., Koduri, M. P., & Effros, R. B. (2014). Prostaglandin E2 promotes features of replicative senescence in chronically activated human CD8+ T cells. *PLoS One*, *9*(6), e99432. doi:10.1371/journal.pone.0099432
- Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., & Vaupel, J. W. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, *374*(9696), 1196-1208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4
- Christensen, K., Thinggaard, M., Oksuzyan, A., Steenstrup, T., Andersen-Ranberg, K., Jeune, B., . . . Vaupel, J. W. (2013). Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet*, *382*(9903), 1507-1513. doi:10.1016/S0140-6736(13)60777-1
- Collins, J., Longhurst, G., Roschel, H., & Gualano, B. (2016). Resistance Training and Co-supplementation with Creatine and Protein in Older Subjects with Frailty. *J Frailty Aging*, *5*(2), 126-134. doi:10.14283/jfa.2016.85
- Cordova, C., Lopes, E. S. F., Jr., Pires, A. S., Souza, V. C., Brito, C. J., Moraes, C. F., . . . Nobrega, O. T. (2011). Long-term resistance training is associated with reduced circulating levels of IL-6, IFN-gamma and TNF-alpha in elderly women. *Neuroimmunomodulation*, *18*(3), 165-170. doi:10.1159/000323396
- Crimmins, E. M. (2015). Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *Gerontologist*, *55*(6), 901-911. doi:10.1093/geront/gnv130
- Dandona, D., Ghanim, H., Mohanty, P., & Chaudhur, A. (2006). The metabolic syndrome: linking oxidative stress and inflammation to obesity, type 2 diabetes, and the syndrome. *Drug Development Research*, *67*(7), 619-626.
- de Heredia, F. P., Gomez-Martinez, S., & Marcos, A. (2012). Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*, *71*(2), 332-338. doi:10.1017/S0029665112000092
- De la Fuente, M. (2014). The Immune System, a Marker and Modulator of the Rate of Aging. In A. Massoud & N. Rezaei (Eds.), *Immunology of Aging* (pp. 3-23). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- De la Fuente, M., & Miquel, J. (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des*, *15*(26), 3003-3026.
- de Salles, B. F., Simao, R., Fleck, S. J., Dias, I., Kraemer-Aguiar, L. G., & Bouskela, E. (2010). Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med*, *31*(7), 441-450. doi:10.1055/s-0030-1251994
- Derhovanessian, E., Chen, S., Maier, A. B., Hahnel, K., de Craen, A. J., Roelofs, H., . . . Pawelec, G. (2015). CCR4+ Regulatory T Cells Accumulate in the Very Elderly

- and Correlate With Superior 8-Year Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(8), 917-923. doi:10.1093/gerona/glu128
- Di Bona, D., Vasto, S., Capurso, C., Christiansen, L., Deiana, L., Franceschi, C., . . . Caruso, C. (2009). Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 8(1), 36-42. doi:10.1016/j.arr.2008.09.001
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2001). Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept*, 10(1-2), 125-140. doi:46880
- Di Raimondo, D., Tuttolomondo, A., Butta, C., Casuccio, A., Giarrusso, L., Miceli, G., . . . Pinto, A. (2013). Metabolic and anti-inflammatory effects of a home-based programme of aerobic physical exercise. *Int J Clin Pract*, 67(12), 1247-1253. doi:10.1111/ijcp.12269
- Dinarello, C. A., & van der Meer, J. W. (2013). Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*, 25(6), 469-484. doi:10.1016/j.smim.2013.10.008
- Donges, C. E., Duffield, R., & Drinkwater, E. J. (2010). Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc*, 42(2), 304-313. doi:10.1249/MSS.0b013e3181b117ca
- Edwards, K. M., Burns, V. E., Carroll, D., Drayson, M., & Ring, C. (2007). The acute stress-induced immunoenhancement hypothesis. *Exerc Sport Sci Rev*, 35(3), 150-155. doi:10.1097/JES.0b013e3180a031bd
- Esser, D., van Dijk, S. J., Oosterink, E., Muller, M., & Afman, L. A. (2013). A high-fat SFA, MUFA, or n3 PUFA challenge affects the vascular response and initiates an activated state of cellular adherence in lean and obese middle-aged men. *J Nutr*, 143(6), 843-851. doi:10.3945/jn.113.174540
- Febbraio, M. A., & Pedersen, B. K. (2002). Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*, 16(11), 1335-1347. doi:10.1096/fj.01-0876rev
- Feldman, N., Rotter-Maskowitz, A., & Okun, E. (2015). DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies. *Ageing Res Rev*, 24(Pt A), 29-39. doi:10.1016/j.arr.2015.01.003
- Feltes, B. C., de Faria Poloni, J., & Bonatto, D. (2015). Development and aging: two opposite but complementary phenomena. *Interdiscip Top Gerontol*, 40, 74-84. doi:10.1159/000364932
- Fischer, C. P., Berntsen, A., Perstrup, L. B., Eskildsen, P., & Pedersen, B. K. (2007). Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*, 17(5), 580-587. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00602.x
- Fisher, G., Hyatt, T. C., Hunter, G. R., Oster, R. A., Desmond, R. A., & Gower, B. A. (2011). Effect of diet with and without exercise training on markers of inflammation and fat distribution in overweight women. *Obesity (Silver Spring)*, 19(6), 1131-1136. doi:10.1038/oby.2010.310

- Fisman, E. Z., & Tenenbaum, A. (2010). The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol*, 9, 62. doi:10.1186/1475-2840-9-62
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Forman, H. J., Maiorino, M., & Ursini, F. (2010). Signaling functions of reactive oxygen species. *Biochemistry*, 49(5), 835-842. doi:10.1021/bi9020378
- Forti, L. N., Van Roie, E., Njemini, R., Coudyzer, W., Beyer, I., Delecluse, C., & Bautmans, I. (2016). Load-Specific Inflammation Mediating Effects of Resistance Training in Older Persons. *J Am Med Dir Assoc*, 17(6), 547-552. doi:10.1016/j.jamda.2016.02.010
- Fortin, M., Bravo, G., Hudon, C., Vanasse, A., & Lapointe, L. (2005). Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*, 3(3), 223-228. doi:10.1370/afm.272
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69 Suppl 1, S4-9. doi:10.1093/gerona/глу057
- Fulop, T., Dupuis, G., Witkowski, J. M., & Larbi, A. (2016). The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Invest Clin*, 68(2), 84-91.
- Fulop, T., Larbi, A., & Pawelec, G. (2013). Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front Immunol*, 4, 271. doi:10.3389/fimmu.2013.00271
- Gallanagh, S., Quinn, T. J., Alexander, J., & Walters, M. R. (2011). Physical activity in the prevention and treatment of stroke. *ISRN Neurol*, 2011, 953818. doi:10.5402/2011/953818
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . American College of Sports, M. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7), 1334-1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb
- Giovannini, S., Onder, G., Liperoti, R., Russo, A., Carter, C., Capoluongo, E., . . . Landi, F. (2011). Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc*, 59(9), 1679-1685. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x
- Gladyshev, V. N. (2014). The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxid Redox Signal*, 20(4), 727-731. doi:10.1089/ars.2013.5228
- Gladyshev, V. N. (2016). Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell*. doi:10.1111/acel.12480
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications

- for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, *11*(9), 607-615. doi:10.1038/nri3041
- Gondim, O. S., de Camargo, V. T., Gutierrez, F. A., Martins, P. F., Passos, M. E., Momesso, C. M., . . . Cury-Boaventura, M. F. (2015). Benefits of Regular Exercise on Inflammatory and Cardiovascular Risk Markers in Normal Weight, Overweight and Obese Adults. *PLoS One*, *10*(10), e0140596. doi:10.1371/journal.pone.0140596
- Halper, B., Hofmann, M., Oesen, S., Franzke, B., Stuparits, P., Vidotto, C., . . . Wessner, B. (2015). Influence of age and physical fitness on miRNA-21, TGF-beta and its receptors in leukocytes of healthy women. *Exerc Immunol Rev*, *21*, 154-163.
- Hamer, M., & Steptoe, A. (2008). Walking, vigorous physical activity, and markers of hemostasis and inflammation in healthy men and women. *Scand J Med Sci Sports*, *18*(6), 736-741. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00747.x
- Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*, *454*(7203), 463-469. doi:10.1038/nature07206
- Harman, D. (2003). The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*, *5*(5), 557-561. doi:10.1089/152308603770310202
- Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., . . . Miller, R. A. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, *460*(7253), 392-395. doi:10.1038/nature08221
- Heidler, T., Hartwig, K., Daniel, H., & Wenzel, U. (2010). Caenorhabditis elegans lifespan extension caused by treatment with an orally active ROS-generator is dependent on DAF-16 and SIR-2.1. *Biogerontology*, *11*(2), 183-195. doi:10.1007/s10522-009-9239-x
- Ho, S. S., Dhaliwal, S. S., Hills, A. P., & Pal, S. (2013). Effects of chronic exercise training on inflammatory markers in Australian overweight and obese individuals in a randomized controlled trial. *Inflammation*, *36*(3), 625-632. doi:10.1007/s10753-012-9584-9
- Holliday, R. (2012). Telomeres and telomerase: the commitment theory of cellular ageing revisited. *Sci Prog*, *95*(Pt 2), 199-205.
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, *14*(10), R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115
- Hupin, D., Roche, F., Gremeaux, V., Chatard, J. C., Oriol, M., Gaspoz, J. M., . . . Edouard, P. (2015). Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, *49*(19), 1262-1267. doi:10.1136/bjsports-2014-094306
- Izquierdo, M., Ibanez, J., Calbet, J. A., Navarro-Amezqueta, I., Gonzalez-Izal, M., Idoate, F., . . . Gorostiaga, E. M. (2009). Cytokine and hormone responses to resistance training. *Eur J Appl Physiol*, *107*(4), 397-409. doi:10.1007/s00421-009-1139-x
- Izzicupo, P., D'Amico, M. A., Bascelli, A., Di Fonso, A., D'Angelo, E., Di Blasio, A., . . . Di Baldassarre, A. (2013). Walking training affects dehydroepiandrosterone sulfate

- and inflammation independent of changes in spontaneous physical activity. *Menopause*, 20(4), 455-463. doi:10.1097/gme.0b013e31827425c9
- Jennersjo, P., Ludvigsson, J., Lanne, T., Nystrom, F. H., Ernerudh, J., & Ostgren, C. J. (2012). Pedometer-determined physical activity is linked to low systemic inflammation and low arterial stiffness in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 29(9), 1119-1125. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03621.x
- Jin, K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*, 1(2), 72-74.
- Jylha, M., Paavilainen, P., Lehtimaki, T., Goebeler, S., Karhunen, P. J., Hervonen, A., & Hurme, M. (2007). Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62(9), 1016-1021.
- Kalache, A., Aboderin, I., & Hoskins, I. (2002). Compression of morbidity and active ageing: key priorities for public health policy in the 21st century. *Bull World Health Organ*, 80(3), 243-244.
- Kaliman, P., Parrizas, M., Lalanza, J. F., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallas, M. (2011). Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing Res Rev*, 10(4), 475-486. doi:10.1016/j.arr.2011.05.002
- Karavidas, A. I., Raisakis, K. G., Parissis, J. T., Tsekoura, D. K., Adamopoulos, S., Korres, D. A., . . . Zacharoulis, A. (2006). Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(4), 592-597. doi:10.1097/01.hjr.0000219111.02544.ff
- Keeler, E., Guralnik, J. M., Tian, H., Wallace, R. B., & Reuben, D. B. (2010). The impact of functional status on life expectancy in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65(7), 727-733. doi:10.1093/gerona/gdq029
- Kellow, N. J., Coughlan, M. T., & Reid, C. M. (2014). Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 111(7), 1147-1161. doi:10.1017/S0007114513003607
- Kengne, A. P., Batty, G. D., Hamer, M., Stamatakis, E., & Czernichow, S. (2012). Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 35(2), 396-403. doi:10.2337/dc11-1588
- Kenyon, C. (2005). The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*, 120(4), 449-460. doi:10.1016/j.cell.2005.02.002
- Kenyon, C. (2010). A pathway that links reproductive status to lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Ann N Y Acad Sci*, 1204, 156-162. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05640.x
- Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504-512. doi:10.1038/nature08980
- Kirkwood, T. B. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*, 120(4), 437-447. doi:10.1016/j.cell.2005.01.027
- Kirkwood, T. B., & Austad, S. N. (2000). Why do we age? *Nature*, 408(6809), 233-238. doi:10.1038/35041682

- Lagally, K. M., & Robertson, R. J. (2006). Construct validity of the OMNI resistance exercise scale. *J Strength Cond Res*, 20(2), 252-256. doi:10.1519/R-17224.1
- Lambernd, S., Taube, A., Schober, A., Platzbecker, B., Gorgens, S. W., Schlich, R., . . . Eckel, J. (2012). Contractile activity of human skeletal muscle cells prevents insulin resistance by inhibiting pro-inflammatory signalling pathways. *Diabetologia*, 55(4), 1128-1139. doi:10.1007/s00125-012-2454-z
- Larsen, N., Vogensen, F. K., van den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., . . . Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*, 5(2), e9085. doi:10.1371/journal.pone.0009085
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working, G. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 380(9838), 219-229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9
- Lee, I. T., & Yang, C. M. (2012). Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*, 84(5), 581-590. doi:10.1016/j.bcp.2012.05.005
- Levinger, I., Goodman, C., Peake, J., Garnham, A., Hare, D. L., Jerums, G., & Selig, S. (2009). Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. *Diabet Med*, 26(3), 220-227. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02679.x
- Lipsky, M. S., & King, M. (2015). Biological theories of aging. *Dis Mon*, 61(11), 460-466. doi:10.1016/j.disamonth.2015.09.005
- Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
- Ludlow, A. T., Zimmerman, J. B., Witkowski, S., Hearn, J. W., Hatfield, B. D., & Roth, S. M. (2008). Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*, 40(10), 1764-1771. doi:10.1249/MSS.0b013e31817c92aa
- Manning, P. J., Sutherland, W. H., McGrath, M. M., de Jong, S. A., Walker, R. J., & Williams, M. J. (2008). Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. *Obesity (Silver Spring)*, 16(9), 2046-2052. doi:10.1038/oby.2008.334
- Martins, R. A., Neves, A. P., Coelho-Silva, M. J., Verissimo, M. T., & Teixeira, A. M. (2010). The effect of aerobic versus strength-based training on high-sensitivity C-reactive protein in older adults. *Eur J Appl Physiol*, 110(1), 161-169. doi:10.1007/s00421-010-1488-5
- Mathur, N., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm*, 2008, 109502. doi:10.1155/2008/109502
- Matthews, C. E., Hagstromer, M., Pober, D. M., & Bowles, H. R. (2012). Best practices for using physical activity monitors in population-based research. *Med Sci Sports Exerc*, 44(1 Suppl 1), S68-76. doi:10.1249/MSS.0b013e3182399e5b

- Maury, E., & Brichard, S. M. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, *314*(1), 1-16. doi:10.1016/j.mce.2009.07.031
- Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., Gaudin, C., Peyrot, C., Vellas, B., . . . Nourhashemi, F. (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*, *14*(12), 877-882. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.009
- Mijnarends, D. M., Meijers, J. M., Halfens, R. J., ter Borg, S., Luiking, Y. C., Verlaan, S., . . . Schols, J. M. (2013). Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*, *14*(3), 170-178. doi:10.1016/j.jamda.2012.10.009
- Minciullo, P. L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G., . . . Basile, G. (2016). Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, *64*(2), 111-126. doi:10.1007/s00005-015-0377-3
- Morettini, M., Storm, F., Sacchetti, M., Cappozzo, A., & Mazza, C. (2015). Effects of walking on low-grade inflammation and their implications for Type 2 Diabetes. *Prev Med Rep*, *2*, 538-547. doi:10.1016/j.pmedr.2015.06.012
- Muller, G. C., Gottlieb, M. G., Luz Correa, B., Gomes Filho, I., Moresco, R. N., & Bauer, M. E. (2015). The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell Immunol*, *296*(2), 149-154. doi:10.1016/j.cellimm.2015.05.006
- Myers, J., Kaykha, A., George, S., Abella, J., Zaheer, N., Lear, S., . . . Froelicher, V. (2004). Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*, *117*(12), 912-918. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.047
- Nappo, F., Esposito, K., Cioffi, M., Giugliano, G., Molinari, A. M., Paolisso, G., . . . Giugliano, D. (2002). Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*, *39*(7), 1145-1150.
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., . . . Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, *39*(8), 1435-1445. doi:10.1249/mss.0b013e3180616aa2
- Nikolich-Zugich, J. (2014). Aging of the T cell compartment in mice and humans: from no naive expectations to foggy memories. *J Immunol*, *193*(6), 2622-2629. doi:10.4049/jimmunol.1401174
- Nishida, Y., Higaki, Y., Taguchi, N., Hara, M., Nakamura, K., Nanri, H., . . . Tanaka, K. (2014). Objectively measured physical activity and inflammatory cytokine levels in middle-aged Japanese people. *Prev Med*, *64*, 81-87. doi:10.1016/j.ypmed.2014.04.004
- Oesen, S., Halper, B., Hofmann, M., Jandrasits, W., Franzke, B., Strasser, E. M., . . . Wessner, B. (2015). Effects of elastic band resistance training and nutritional supplementation on physical performance of institutionalised elderly--A

- randomized controlled trial. *Exp Gerontol*, 72, 99-108. doi:10.1016/j.exger.2015.08.013
- Ogawa, K., Sanada, K., Machida, S., Okutsu, M., & Suzuki, K. (2010). Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm*, 2010, 171023. doi:10.1155/2010/171023
- Olson, T. P., Dengel, D. R., Leon, A. S., & Schmitz, K. H. (2007). Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes (Lond)*, 31(6), 996-1003. doi:10.1038/sj.ijo.0803534
- Onambele-Pearson, G. L., Breen, L., & Stewart, C. E. (2010). Influence of exercise intensity in older persons with unchanged habitual nutritional intake: skeletal muscle and endocrine adaptations. *Age (Dordr)*, 32(2), 139-153. doi:10.1007/s11357-010-9141-0
- Page, P., & Ellenbecker, T. (2011). *Strength Band Training*. Leeds: Human Kinetics.
- Palmeri, M., Misiano, G., Malaguarnera, M., Forte, G. I., Vaccarino, L., Milano, S., . . . Lio, D. (2012). Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians. *J Immunoassay Immunochem*, 33(1), 82-90. doi:10.1080/15321819.2011.601781
- Parish, S. T., Wu, J. E., & Effros, R. B. (2010). Sustained CD28 expression delays multiple features of replicative senescence in human CD8 T lymphocytes. *J Clin Immunol*, 30(6), 798-805. doi:10.1007/s10875-010-9449-7
- Paterson, D. H., & Warburton, D. E. (2010). Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 7, 38. doi:10.1186/1479-5868-7-38
- Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol*, 29, 23-28. doi:10.1016/j.coi.2014.03.007
- Pedersen, B. K. (2006). The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem*, 42, 105-117. doi:10.1042/bse0420105
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 88(4), 1379-1406. doi:10.1152/physrev.90100.2007
- Pera, A., Campos, C., Lopez, N., Hassouneh, F., Alonso, C., Tarazona, R., & Solana, R. (2015). Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*, 82(1), 50-55. doi:10.1016/j.maturitas.2015.05.004
- Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 98(4), 1154-1162. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004
- Phillips, L. K., Peake, J. M., Zhang, X., Hickman, I. J., Briskey, D. R., Huang, B. E., . . . Prins, J. B. (2013). Postprandial total and HMW adiponectin following a high-fat meal in lean, obese and diabetic men. *Eur J Clin Nutr*, 67(4), 377-384. doi:10.1038/ejcn.2013.49
- Phillips, M. D., Flynn, M. G., McFarlin, B. K., Stewart, L. K., & Timmerman, K. L. (2010). Resistance training at eight-repetition maximum reduces the inflammatory

- milieu in elderly women. *Med Sci Sports Exerc*, 42(2), 314-325. doi:10.1249/MSS.0b013e3181b11ab7
- Piotrowska, A., & Bartnik, E. (2014). [The role of reactive oxygen species and mitochondria in aging]. *Postepy Biochem*, 60(2), 240-247.
- Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6), 2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298
- Rall, L. C., Roubenoff, R., Cannon, J. G., Abad, L. W., Dinarello, C. A., & Meydani, S. N. (1996). Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Med Sci Sports Exerc*, 28(11), 1356-1365.
- Raymond, M.J., Bramley-Tzerfos, R.E., Jeffs, K.J., Winter, A., Holland, A.E., 2013. Systematic review of high-intensity progressive resistance strength training of the lower limb S. Oesen et al. / *Experimental Gerontology* 72 (2015) 99–108 107 compared with other intensities of strength training in older adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 1458–1472.
- Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2014). *Campbell biology* (Third custom edition for Lansing Community College. ed.). Boston, MA: Pearson Learning Solutions.
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (2013). Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*, 53(2), 255-267. doi:10.1093/geront/gns071
- Robins, C., & Conneely, K. N. (2014). Testing evolutionary models of senescence: traditional approaches and future directions. *Hum Genet*, 133(12), 1451-1465. doi:10.1007/s00439-014-1492-7
- Rønnestad, B.R., Mujika, I. (2014). Optimizing strength training for running and cycling endurance performance: A review. *Scand J Med Sci Sports*. 24(4):603-12. doi: 10.1111/sms.12104.
- Rousseau, P., & Autexier, C. (2015). Telomere biology: Rationale for diagnostics and therapeutics in cancer. *RNA Biol*, 12(10), 1078-1082. doi:10.1080/15476286.2015.1081329
- Rubartelli, A., Lotze, M. T., Latz, E., & Manfredi, A. (2013). Mechanisms of sterile inflammation. *Front Immunol*, 4, 398. doi:10.3389/fimmu.2013.00398
- Saule, P., Trauet, J., Dutriez, V., Lekeux, V., Dessaint, J. P., & Labalette, M. (2006). Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. *Mech Ageing Dev*, 127(3), 274-281. doi:10.1016/j.mad.2005.11.001
- Schwab, R., Szabo, P., Manavalan, J. S., Weksler, M. E., Posnett, D. N., Pannetier, C., . . . Even, J. (1997). Expanded CD4+ and CD8+ T cell clones in elderly humans. *J Immunol*, 158(9), 4493-4499.
- Serrano-Villar, S., Sainz, T., Lee, S. A., Hunt, P. W., Sinclair, E., Shacklett, B. L., . . . Deeks, S. G. (2014). HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T

- cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog*, 10(5), e1004078. doi:10.1371/journal.ppat.1004078
- Shay, J. W., & Wright, W. E. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 1(1), 72-76. doi:10.1038/35036093
- Sheikholeslami Vatani, D., & Ahmadi Kani Golzar, F. (2012). Changes in antioxidant status and cardiovascular risk factors of overweight young men after six weeks supplementation of whey protein isolate and resistance training. *Appetite*, 59(3), 673-678. doi:10.1016/j.appet.2012.08.005
- Silva, L. C., de Araujo, A. L., Fernandes, J. R., Matias Mde, S., Silva, P. R., Duarte, A. J., . . . Benard, G. (2016). Moderate and intense exercise lifestyles attenuate the effects of aging on telomere length and the survival and composition of T cell subpopulations. *Age (Dordr)*, 38(1), 24. doi:10.1007/s11357-016-9879-0
- Silveira Martins, M., Boufleur Farinha, J., Basso Benetti, C., Alves Courtes, A., Duarte, T., Nunes da Silva, J. C., . . . Lopes dos Santos, D. (2015). Positive Effects of Resistance Training on Inflammatory Parameters in Men with Metabolic Syndrome Risk Factors. *Nutr Hosp*, 32(2), 792-798. doi:10.3305/nh.2015.32.2.8696
- Sjogren, P., Fisher, R., Kallings, L., Svenson, U., Roos, G., & Hellenius, M. L. (2014). Stand up for health--avoiding sedentary behaviour might lengthen your telomeres: secondary outcomes from a physical activity RCT in older people. *Br J Sports Med*, 48(19), 1407-1409. doi:10.1136/bjsports-2013-093342
- Skovdal Rathleff, M., Thorborg, K., Bandholm, T., 2013. Concentric and eccentric timeunder-tension during strengthening exercises: validity and reliability of stretchsensor recordings from an elastic exercise-band. *PLoS One* 8, e68172.
- Steensberg, A., van Hall, G., Osada, T., Sacchetti, M., Saltin, B., & Klarlund Pedersen, B. (2000). Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*, 529 Pt 1, 237-242.
- Steffen, T. M., Hacker, T. A., & Mollinger, L. (2002). Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther*, 82(2), 128-137.
- Stessman, J., Hammerman-Rozenberg, R., Cohen, A., Ein-Mor, E., & Jacobs, J. M. (2009). Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Intern Med*, 169(16), 1476-1483. doi:10.1001/archinternmed.2009.248
- Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., Timmerman, K. L., . . . Talbert, E. (2007). The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc*, 39(10), 1714-1719. doi:10.1249/mss.0b013e31811ece1c
- Taghian, F., Rahnama, N., Esfarjani, F., & Sharifi, G. R. (2012). Does aerobic exercise effect on the levels of interleukin-6, TNF- α and plasma CRP in the elderly women? *Gazz. Med. Ital. Arch. Sci. Med*, 171(6), 767-773.
- Tang, D., Kang, R., Coyne, C. B., Zeh, H. J., & Lotze, M. T. (2012). PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*, 249(1), 158-175. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x

- Teegarden, D., & Donkin, S. S. (2009). Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*, 22(1), 82-92. doi:10.1017/S0954422409389301
- Teng, K. T., Chang, C. Y., Chang, L. F., & Nesaretnam, K. (2014). Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence. *Nutr J*, 13, 12. doi:10.1186/1475-2891-13-12
- Tiss, A., Khadir, A., Abubaker, J., Abu-Farha, M., Al-Khairi, I., Cherian, P., . . . Dehbi, M. (2014). Immunohistochemical profiling of the heat shock response in obese non-diabetic subjects revealed impaired expression of heat shock proteins in the adipose tissue. *Lipids Health Dis*, 13, 106. doi:10.1186/1476-511X-13-106
- Tomayko, E. J., Kistler, B. M., Fitschen, P. J., & Wilund, K. R. (2015). Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 25(3), 276-283. doi:10.1053/j.jrn.2014.10.005
- Troiano, R. P., Berrigan, D., Dodd, K. W., Masse, L. C., Tilert, T., & McDowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*, 40(1), 181-188. doi:10.1249/mss.0b013e31815a51b3
- Urso, M. L., & Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2), 41-54.
- Vasunilashorn, S., Coppin, A. K., Patel, K. V., Lauretani, F., Ferrucci, L., Bandinelli, S., & Guralnik, J. M. (2009). Use of the Short Physical Performance Battery Score to predict loss of ability to walk 400 meters: analysis from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64(2), 223-229. doi:10.1093/gerona/gln022
- Venereau, E., Ceriotti, C., & Bianchi, M. E. (2015). DAMPs from Cell Death to New Life. *Front Immunol*, 6, 422. doi:10.3389/fimmu.2015.00422
- Vogel, T., Brechat, P. H., Lepretre, P. M., Kaltenbach, G., Berthel, M., & Lonsdorfer, J. (2009). Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int J Clin Pract*, 63(2), 303-320. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01957.x
- Volarevic, V., Al-Qahtani, A., Arsenijevic, N., Pajovic, S., & Lukic, M. L. (2010). Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-1Ra producing mesenchymal stem cells as modulators of diabetogenesis. *Autoimmunity*, 43(4), 255-263. doi:10.3109/08916930903305641
- Weinheimer, E. M., Conley, T. B., Kobza, V. M., Sands, L. P., Lim, E., Janle, E. M., & Campbell, W. W. (2012). Whey protein supplementation does not affect exercise training-induced changes in body composition and indices of metabolic syndrome in middle-aged overweight and obese adults. *J Nutr*, 142(8), 1532-1539. doi:10.3945/jn.111.153619
- Weltgesundheitsorganisation. (2002). Aktiv Altern: Rahmenbedingungen und Vorschläge für politisches Handeln.
- Weltgesundheitsorganisation. (2016). Physical Activity and Older Adults.
- Wensveen, F. M., Valentic, S., Sestan, M., Wensveen, T. T., & Polic, B. (2015). Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. *Semin Immunol*, 27(5), 322-333. doi:10.1016/j.smim.2015.10.006

- Wilund, K. R. (2007). Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)*, 112(11), 543-555. doi:10.1042/CS20060368
- Wolf, J., Rose-John, S., & Garbers, C. (2014). Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*, 70(1), 11-20. doi:10.1016/j.cyto.2014.05.024
- Wolf, T. (2015). *Influence of a 6-month progressive resistance training on the TGF-beta pathway of institutionalized elderly*. University of Vienna, Vienna.
- Xu, M., Tchkonja, T., Ding, H., Ogrodnik, M., Lubbers, E. R., Pirtskhalava, T., . . . Kirkland, J. L. (2015). JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(46), E6301-6310. doi:10.1073/pnas.1515386112
- Yakeu, G., Butcher, L., Isa, S., Webb, R., Roberts, A. W., Thomas, A. W., . . . Morris, K. (2010). Low-intensity exercise enhances expression of markers of alternative activation in circulating leukocytes: roles of PPARgamma and Th2 cytokines. *Atherosclerosis*, 212(2), 668-673. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.002
- Yates, T., Davies, M., Brady, E., Webb, D., Gorely, T., Bull, F., . . . Khunti, K. (2008). Walking and inflammatory markers in individuals screened for type 2 diabetes. *Prev Med*, 47(4), 417-421. doi:10.1016/j.ypmed.2008.06.015
- Yu, H. T., Park, S., Shin, E. C., & Lee, W. W. (2015). T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med*. doi:10.1007/s10238-015-0376-z
- Zhang, K., Shen, X., Wu, J., Sakaki, K., Saunders, T., Rutkowski, D. T., . . . Kaufman, R. J. (2006). Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell*, 124(3), 587-599. doi:10.1016/j.cell.2005.11.040

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Unterteilungen und Funktion der unterschiedlichen Lymphozyten (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2015).....	19
Abbildung 2 – Funktionen des angeborenen und adaptiven Immunsystems (Bauer & Fuente, 2016).....	23
Abbildung 3 – Der Prozess des Inflammaging (Bauer & Fuente, 2016).....	25
Abbildung 4 - Gleichgewicht der Immunantwort (Minciullo et al., 2016).....	27
Abbildung 5 - Studienteilnehmer aufgeteilt nach Ihrer Gruppe über den gesamten Studienverlauf.....	47
Abbildung 6 - Einfluss der Interventionen auf den 30- Sekunden Aufstehtest.....	51
Abbildung 7 - Einfluss der Interventionen auf den Verlauf der Handgriffkraft.....	51
Abbildung 8 - Einfluss der Interventionen auf den 6 Minuten Gehstest.....	51

Abbildung 9 - Einfluss der Interventionen auf IL-6.....	53
Abbildung 10 - Einfluss der Interventionen auf CRP.....	53
Abbildung 11 - Einfluss der Interventionen auf IL-1Ra.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Veränderung der Parameter IL-6, IL-1Ra und CRP durch Krafttraining	33
Tabelle 2 - Baseline (Alter, Anthropometrie, Testbatterien).....	48
Tabelle 3 - Baseline (Funktionelle Parameter und Entzündungsmarker).....	49
Tabelle 4 - Auswirkungen der Gruppenaktivität auf die sportmotorische Leistungsfähigkeit	50
Tabelle 5- Auswirkungen der Gruppenaktivität auf die Entzündungsmarker.....	52
Tabelle 6 - Korrelation Baseline (funktionelle Parameter und Entzündungsmarker)	54
Tabelle 7 – beim Verlauf (funktioneller Parameter und Entzündungsmarker)	54
Tabelle 8 - Korrelation beim Verlauf (Vergleich der Entzündungsmarker)	55
Tabelle 9 -Korrelation beim Verlauf aufgeteilt nach den Gruppen (funktioneller Parameter und Entzündungsmarker).....	55
Tabelle 10 - Korrelation beim Verlauf aufgeteilt nach den Gruppen (Vergleich der Entzündungsmarker).....	56
Tabelle 11 - Unterschied Drop Out vs. Non Drop Out (funktionelle Parameter und Entzündungsmarker).....	57

Anhang

Lebenslauf

Daniel Wachter, BSc

Ausbildung:

- 2001-2009: Realgymnasium mit ergänzendem Unterricht in Biologie, Chemie und Physik
Polgarstraße 24, 1220 Wien
- 01.10.2011- 24.2.2014 : Universität Wien
Bakkalaureat Sportwissenschaft mit dem Wahlpflichtmodul Gesundheitsförderung, Prävention, Rehabilitation und Fitness
Auf der Schmelz 6, 1150 Wien
- 13.06.2012-03.08.2012: Massageschule und Massageinstitut Herricht
Gewerblicher Masseur
Herrengasse 14, 1010 Wien
- 01.10.2014 – Heute: Universität Wien
Masterstudium Sportwissenschaft mit dem Wahlpflichtmodul Trainingstherapie
Auf der Schmelz 6, 1150 Wien

Fortbildung:

- 10.07.2012: RTO- Reaktiv Training Organisation
Reaktiv Fitness-Gyms
2540 Bad Vöslau
- 07.08.2012: RTO- Reaktiv Training Organisation
Reaktiv Walking Instructor
2490 Ebenfurth
- 05.06.2014 – 06.06.2014: ASKÖ Salzburg
Rückenschule nach Karin Albrecht
Parscherstraße, 5023 Salzburg
- 08.05.2015 Be Perfect Eagle GmbH
2. Fachtag Sportmedizin
Bonygasse 42, 1120 Wien
- 18.09.2015 Be Perfect Eagle GmbH
2. Fachtag Sporternährung
Bonygasse 42, 1120 Wien

- 06.07.2015 – 09.07.2015: International Society of Exercise and Immunology
12th Symposium
Althanstraße 14, 1090 Vienna
- 20.05.2016 Be Perfect Eagle GmbH
3. Fachtag Sportmedizin
Bonygasse 42, 1120 Wien
- 06.07.2016 – 09.07.2016 European College of Sport Science
21. Kongress
Austria Center Vienna, Bruno-Kreisky-Platz 1, 1220
Wien

Berufliche Erfahrungen:

- 05.02.2012-31.01.2013: Club Danube Plus Alte Donau
Fitnesstrainer
- 01.07.2013- 31.12.2013: ASK Bad Vöslau
Masseur der Fußball- Kampfmansschaft
- 24.09.2012- 10.07.2015: Schul-Werkstatt – Privatvolks- und Mittelschule
Sportlehrer
- 01.01.2014-31.01.2016: BgA "Gesundes Niederösterreich" – Abteilung
Gesundheitsvorsorge „Tut Gut“
Leistungsdiagnostik (MFT, TDS, BIA, Spinal Mouse)
- 04.04.2014-heute: Selbstständiger Sportwissenschaftler
- 01.02.2016-heute: BgA "Gesundes Niederösterreich" – Abteilung
Gesundheitsvorsorge „Tut Gut“
Sportwissenschaftliche Betreuung von Vorsorge
Aktiv Gruppe

Eidesstaatliche Erklärung

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde weder an einer anderen Stelle eingereicht (z. B. für andere Lehrveranstaltungen) noch von anderen Personen (z. B. Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.“

Wien, 2016

Daniel Wachter, BSc