

Aus der Universitäts- und Poliklinik für Herz-Thorax-Chirurgie des
Universitätsklinikums Halle/Saale (Direktor: Prof. Dr. R.-E. Silber)

**Einfluss von Gesundheitssport auf
Marker des biofunktionalen Alters:
Nicht-invasive Analyse von
„Advanced Glycation Endproducts“ in der Haut**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Katharina Anna-Liselotte Medenwald
geboren am 27.03.1986 in Naumburg/Saale

Betreuer: Prof. Dr. A. Simm

Gutachter/Gutachterin:

Prof. Dr. Andreas Simm

Prof. Dr. Ursula Müller-Werdan

PD Dr. rer. nat. habil. Volker Adams

Datum der öffentlichen Verteidigung: 14. Juli 2015

Referat

Zielsetzung:

Ziel der Arbeit war es, den Effekt eines strukturierten Sport- und Ernährungsprogramms über zwölf Wochen auf den Gehalt an „Advanced Glycation Endproducts“ (AGEs) in der Haut und die Veränderung weiterer Gesundheitsparameter nachzuweisen.

Methoden:

Dieser Fragestellung wurde im Rahmen einer randomisierten Interventionsstudie, welche in Kooperation mit dem optifit-Fitnesscenter in Leipzig vom 01.10.2008 bis 30.09.2009 durchgeführt wurde, nachgegangen. AGEs wurden zu Beginn, nach sechs und zwölf Wochen mittels Autofluoreszenz-Messung in der Haut bestimmt. Darüber hinaus wurden Gesundheitsparameter wie Blutdruck, BMI und Haltekraft erfasst. Zudem wurde der Short Form (SF) 12-Fragebogen zur Bestimmung des physischen und mentalen Wohlbefindens in die Auswertung einbezogen. Das Probandenkollektiv ist in vier Trainingsgruppen eingeteilt worden (Gruppe 1: Ausdauer, Gruppe 2: Kraft, Gruppe 3: Ausdauer und Kraft, Gruppe 4: Ausdauer und Kraft, zusätzlich eine Ernährungsberatung nach der Low Glycemic Index - Methode). Insgesamt wurden 123 Probanden in die Studie eingeschlossen, von diesen haben 95 (37 Männer und 58 Frauen) das Protokoll beendet. Zur statistischen Auswertung wurden gemischte Modelle genutzt. Effektmaße wurde mit den dazugehörigen 95%- Konfidenzintervallen geschätzt (Signifikanzniveau = 5%).

Ergebnisse:

Die AGE-Werte unterschieden sich nach zwölf Wochen kaum zwischen den Trainingsgruppen. Über alle Trainingsgruppen fiel der AGE-Wert nach sechs Wochen von initial 2,14 (95%KI: 2,06 - 2,23) auf 2,07 (95% KI: 1,99 - 2,16; $p=0,014$), um nach zwölf Wochen auf 2,13 (95% KI: 2,05 - 2,21; $p=0,649$) anzusteigen. Das Alter war positiv mit AGEs in der Haut assoziiert (pro Lebensjahr Zunahme um 0,02 (95%KI: 0,01 - 0,023)). Nach zwölf Wochen stiegen die SF12-Parameter des physischen Wohlbefindens im Mittel um 1,97 (95%KI: 0,6 - 3,34, $p=0,008$) sowie des mentalen Wohlbefindens um 2,03 (95%KI: 0,45 - 3,61; $p=0,01$). Außerdem ist eine signifikante Verbesserung beim systolischen und diastolischen Blutdruck, BMI, Körperfett-Anteil sowie im Back-Check-Test (außer Bauchmuskulatur) und im PWC-Test gesehen worden.

Schlussfolgerung:

Ein relevanter Einfluss von Sport auf Haut-AGEs konnte im Rahmen dieser Studie nach sechs Wochen gezeigt werden. Weitere umfangreiche Sportinterventionsstudien sind notwendig, um Langzeiteffekte nachzuweisen.

Bibliographische Angaben:

Medenwald, Katharina: Einfluss von Gesundheitssport auf Marker des biofunktionalen Alters: Nicht-invasive Analyse von „Advanced Glycation Endproducts“ in der Haut. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 75 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Wissenschaftliche Grundlagen..... | 1 |
| 1.2 AGEs..... | 2 |
| 1.2.1 Bildung..... | 2 |
| 1.2.2 Vorkommen und Einteilung..... | 3 |
| 1.2.3 Quantifizierung | 4 |
| 1.2.4 Wirkung..... | 4 |
| 1.2.5 Möglichkeiten der AGE-Reduktion..... | 6 |
| 1.3 Die LOGI-Methode..... | 7 |
| 1.4 Prävention..... | 9 |
| 1.5 Das Altern..... | 10 |
| 1.6 Biomarker des Alterns..... | 11 |
| 2 Zielstellung..... | 12 |
| 3 Material und Methodik..... | 12 |
| 3.1 Studienaufbau..... | 12 |
| 3.2 Trainingsgruppen..... | 13 |
| 3.3 Erläuterung und Bestimmung der Parameter..... | 16 |
| 3.3.1 Allgemeine Bemerkungen..... | 16 |
| 3.3.2 AGE-Messung..... | 16 |
| 3.3.3 Anthropometrische Messgrößen..... | 18 |
| 3.3.4 Kraft- und Fitnesstests..... | 21 |
| 3.3.5 Kardiovaskuläre Messgrößen..... | 23 |
| 3.3.6 SF12-Fragebogen..... | 23 |
| 3.4 Statistische Analysen..... | 24 |
| 4 Ergebnisse..... | 25 |
| 4.1 Veränderungen der Gesundheitsparameter..... | 25 |
| 4.2 AGE-Veränderung über den zwölfwöchigen Trainingszeitraum..... | 28 |
| 4.2.1 Trainingsgruppen..... | 28 |
| 4.2.2 Probanden kleiner und gleich/größer 55 Jahre..... | 30 |
| 4.2.3 Gesamtes Probandenkollektiv..... | 32 |
| 4.3 AGEs und verschiedene klinische Parameter..... | 33 |
| 4.3.1 Geschlecht..... | 33 |
| 4.3.2 Gesundheitsparameter..... | 34 |

| | |
|--|----|
| 4.3.3 Kardiovaskuläre Parameter..... | 37 |
| 4.3.4 Handkraft..... | 37 |
| 4.4 SF12-Fragebogen..... | 38 |
| 5 Diskussion..... | 40 |
| 5.1 Grundsätzliche Veränderungen der Gesundheitsparameter..... | 40 |
| 5.2 Ergebnisse in Bezug auf andere Studien..... | 41 |
| 5.3 Stärken und Schwächen der Studie..... | 49 |
| 5.4 Unbeantwortete Fragen und weitere Untersuchungen | 51 |
| 5.5 Bedeutung der Studie..... | 51 |
| 6 Zusammenfassung..... | 52 |
| 7 Literaturverzeichnis..... | 53 |
| Thesen..... | 62 |
| Tabellarischer Lebenslauf..... | 64 |
| Selbstständigkeitserklärung..... | 65 |
| Erklärung über frühere Promotionsversuche..... | 66 |
| Danksagung..... | 67 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Mögliche Biomarker des Alterns (Simm et al., 2008)..... | 11 |
| Tabelle 2: Trainingspläne der Trainingsgruppen..... | 15 |
| Tabelle 3: Gruppenaufstellung Studie..... | 15 |
| Tabelle 4: Körperfett-Anteil bei Frauen in Prozent..... | 20 |
| Tabelle 5: Körperfett-Anteil bei Männern in Prozent..... | 20 |
| Tabelle 6: BMI-Normwerte (Renz-Polster und Krautzig, 2008)..... | 20 |
| Tabelle 7: PWC 130-Test Normwerte (Stemper, 1988)..... | 23 |
| Tabelle 8: Gesundheitsparameter über dem Gesamt-Trainingszeitraum..... | 27 |
| Tabelle 9: AGE-Werte der Trainingsgruppen..... | 28 |
| Tabelle 10: Mittelwert Alter in den Trainingsgruppen..... | 29 |
| Tabelle 11: AGE-Werte (mit 95%KI) mit Altersklassifizierung..... | 30 |
| Tabelle 12: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Alter unter 55 und Trainingsgruppe (TG)..... | 30 |
| Tabelle 13: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Alter über 55 und Trainingsgruppe (TG)..... | 31 |
| Tabelle 14: AGE-Werte und Messzeitpunkte über alle Trainingsgruppen..... | 32 |
| Tabelle 15: Schätzer der AGE-Veränderung über Probandenkollektiv..... | 32 |
| Tabelle 16: Differenzschätzer Geschlecht..... | 33 |
| Tabelle 17: Zusammenhang AGE und Gesundheitsparameter zum Startzeitpunkt..... | 34 |
| Tabelle 18: Regressionsanalyse AGE und Alter..... | 36 |
| Tabelle 19: AGE und kardiovaskuläre Parameter..... | 37 |
| Tabelle 20: Handkraft und Haltezeit (mit 95%KI)..... | 37 |
| Tabelle 21: Mittelwerte (mit 95%KI) physisch mit Altersklassifikation..... | 38 |
| Tabelle 22: Mittelwerte (mit 95%KI) mental mit Altersklassifikation..... | 38 |
| Tabelle 23: Differenzschätzer SF12-Fragebogen physisch (Start - Zwölf Wochen)..... | 39 |
| Tabelle 24: Differenzschätzer SF12-Fragebogen mental (Start - Zwölf Wochen)..... | 40 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Maillard-Reaktion (Mulac, 2005)..... | 2 |
| Abbildung 2: LOGI-Pyramide (Bachl et al., 2006)..... | 8 |
| Abbildung 3: AGE-Messung (DiagnOptics Technologies BV: Brochure AGE-Reader)..... | 16 |
| Abbildung 4: AGE-Reader: Measurement report (DiagnOptics Technologies BV)..... | 16 |
| Abbildung 5: Emittierte Lichtintensitäten von 420-600nm (Meerwaldt et al., 2004) | 17 |
| Abbildung 6: Messvorrichtung Back-Check-Test (Rieder, 2011)..... | 21 |
| Abbildung 7: QQ-Plot (graue Sterne = Beobachtungswerte)..... | 24 |
| Abbildung 8: AGE (mit 95%KI) nach Messzeitpunkten und Trainingsgruppen..... | 29 |
| Abbildung 9: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Trainingsgruppen und Alter unter 55 Jahre..... | 31 |
| Abbildung 10: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Trainingsgruppen und Alter über 55 Jahre..... | 32 |
| Abbildung 11: Verlauf der AGE-Werte der einzelnen Probanden (Spaghetti-Plot)..... | 33 |
| Abbildung 12: SF12-Fragebogen physisch (mit 95%KI)..... | 38 |
| Abbildung 13: SF12-Fragebogen mental (mit 95%KI)..... | 39 |

Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|-----------------|---|
| AF | Autofluoreszenz |
| AGE | advanced glycation endproduct |
| AOPP | advanced oxidative protein product |
| β-Gal | β-Galactosidase |
| BMI | Body-Maß-Index in kg/m ² |
| BZ | Blutzucker |
| CEL | Carboxy-(ethyl)-lysin |
| CLF | Kollagen-assoziierte Fluoreszenz |
| CML | Carboxy-(methyl)-lysin |
| d-ROMs | Derivate von reaktiven Sauerstoff-Metaboliten |
| DXA | Dual-Röntgen-Absorptiometrie |
| DHEA | Dehydroepiandrosteron |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay |
| eNOS | endotheliale NO-Synthase |
| ERK | extracellular-signal regulated kinase |
| FL | Fructoselysin |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| GPx | Glutathion-Peroxidase |
| HF | Herzfrequenz |
| HNE | 4-Hydroxy-2-Nonenal |
| hsCRP | high sensitive C-reactive protein |
| IGF-1 | insulin-like growth factor-1 |
| IL | Interleukin |
| KF | Körperfett |
| KI | Konfidenzintervall |
| MDA | Malondialdehyd |
| MRP | Maillard-Reaktionsprodukt(e) |
| MW | Mittelwert |
| oGT(T) | oraler Glucose-Toleranz (-Test) |
| oxLDL | oxidierte Membranlipide (low density lipoprotein) |
| P16INK α | Tumorsuppressorprotein |
| PDGF | platelet-derived growth factor |
| PON1 | Paraoxonase 1 (=antioxidatives Enzym) |

| | |
|------------------|--|
| PWC | Physical Working Capacity |
| RAGE | Rezeptor für AGEs |
| rel. | relativ |
| RIA | radio-immuno-assay |
| RONS | reactive oxygen and nitrogen species |
| RR | Blutdruck (gemessen nach Riva-Rocci) |
| SD | Standardabweichung |
| SF 12-Fragebogen | Short Form 12 - Fragebogen |
| SOD | Superoxiddismutase |
| sog. | sogenannt |
| sRAGE | soluble (=löslicher) Rezeptor für AGEs |
| THI | Taille-Hüft-Index |
| TNF | Tumor-Nekrose-Faktor |
| (U)-8-OHdG | 8-hydroxy-2-desoxyguanosin (im Urin; Marker für Mikroinflammation) |
| Wdh. | Wiederholungen |

1 Einleitung

Im ersten Hauptkapitel soll der Vorgang des Alterns und die damit assoziierten Erkrankungen näher beschrieben werden, um auf den Hauptfokus dieser Arbeit, einem möglichen Biomarker des Alterns, die Advanced Glycation Endproducts (AGEs), hinzuführen. Dabei soll deren Aufbau, Entstehung, Vorkommen, Wirkung und die Therapie eines erhöhten AGE-Spiegels im Blut erläutert werden.

1.1 Wissenschaftliche Grundlagen

Die Lebenserwartung hat sich dank der verbesserten Hygienestandards, der guten Ernährungssituation der Bevölkerung und der ausgereiften medizinischen Versorgung in den vergangenen 100 Jahren nahezu verdoppelt, beziehungsweise in den letzten 160 Jahren jedes Jahr um drei Monate verlängert (Jim Oeppen und James W. Vaupel, 2002). Im Jahr 2012 liegt die Lebenserwartung aktuell für Männer bei 77,7 Jahren und für Frauen bei 82,7 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2012). In der Literatur (Bengmark, 2006) sind exogene Faktoren beschrieben worden, die Effekte auf die Qualität und Quantität des Lebens haben. Zu den wichtigsten gehören:

1. Körperliche Betätigung,
2. ausgewogene Ernährung,
3. begrenzte Exposition gegenüber Chemikalien und Toxinen, besonders Rauchen und Alkoholgenuss, und
4. Kontrolle des physischen und mentalen Stresses.

Die Orientierung des eigenen Lebensstils an diesen Richtlinien kann zur Erhaltung der Gesundheit bis ins Alter beitragen. Altern steht im Allgemeinen mit einer Abnahme der anatomischen Integrität und Funktion der verschiedenen Organsysteme, abnehmender Fertilität sowie einem reduzierten Vermögen, auf Stress adäquat zu reagieren, in Zusammenhang. Es lassen sich vermehrt Pathologien, Krankheiten und ein höheres Mortalitätsrisiko nachweisen. Ein höheres Lebensalter ist mit der zunehmenden Verschlechterung der mitochondrialen Funktion, aber auch mit vermehrtem oxidativen Stress und Aktivierung des Immunsystems assoziiert. AGEs sind mit diesen Mechanismen in Verbindung zu setzen und können beschleunigend auf den Alterungsprozess wirken (Semba et al., 2010). Dieser Trend der jährlich steigenden Lebenserwartung könnte durch unseren modernen Lebensstil und die zunehmende Adipositas- und Diabetes-Rate abgeschwächt werden (Nass et al., 2007). Gerade bei diesen Zivilisationskrankheiten kommt es infolge einer Proteinschädigung durch übermäßiges Kohlenhydratangebot zu typischen Folgeerkrankungen (Stirban, 2011).

1.2 AGEs

1.2.1 Bildung

Als eine Ursache für die typischen mit Diabetes und Altern assoziierten Folgeerscheinungen ist die Akkumulation der fortgeschrittenen Glykierungsprodukte (AGEs) zu sehen. Diese werden im Körper durch eine nicht-enzymatische Reaktion von Proteinen mit Kohlenhydraten im Rahmen der Maillard-Reaktion gebildet. Diese von Louis Camille Maillard (1878-1936) um 1912 entdeckte und nach ihm benannte sog. „Bräunungsreaktion“ verläuft in mehreren Einzelschritten (Stirban, 2011). Bei der ersten, reversiblen Reaktion reagieren eine Carbonylgruppe (z.B. von reduzierenden Zuckern in der offenen Aldehydform) und eine N-terminale bzw. ε-ständige Aminogruppe eines Proteins, Lipids oder einer Nukleinsäure unter Entzug von Wasser miteinander und dies führt zur Entstehung einer Schiffschen Base. Im Zuge der zweiten Reaktion bilden sich stabilere Ketoamine, welche auch als Amadori-Produkte bezeichnet werden. Die offene Kettenform des dabei entstehenden Ketoamins kann mit anderen Aminogruppen reagieren. Durch Oxidations- und Reduktionsreaktionen entstehen irreversibel quervernetzte Komplexe, die AGEs, welche nur noch schlecht abbaubar sind (Nawroth, 1999). Die Maillard-Reaktion ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt:

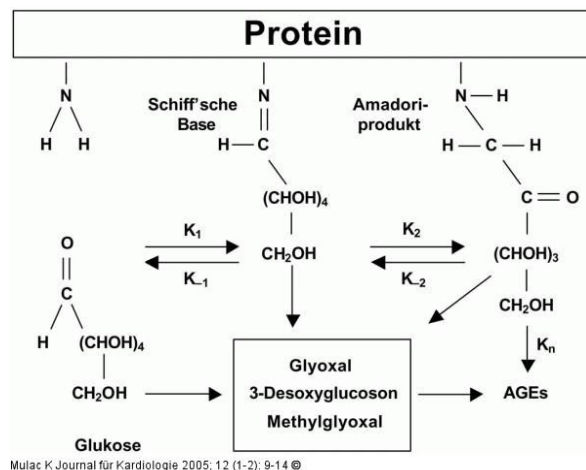


Abbildung 1: Maillard-Reaktion (Mulac, 2005)

Es gibt außerdem noch zwei alternative Reaktionswege, aus deren Zwischenstufen AGEs gebildet werden können. Zum einen kann es bei dem sog. Namiki - Reaktionsweg über Schiff'sche Basen zu der Bildung von reaktiven Dialdehyden kommen. Zum anderen kann es auch bei dem Wolff- (oder Polyol-) Reaktionsweg zur Bildung von α -oxo-carbonyl-Derivaten aus Glucose, Sorbitol und Fructose kommen. Bei diesen Reaktionen entstehen außerdem radikale Sauerstoffspezies und Wasserstoffperoxid, welche ihrerseits den oxidativen Stress fördern. Der Prozess der Glykierung beginnt schon in der frühen Adoleszenz und ist im dritten

Lebensjahrzehnt bereits gefestigt (Stirban, 2011). Wie Norata et al. 2009 beschrieben haben, dauert die Entstehung von AGEs im Allgemeinen mehrere Wochen, jedoch kann sich diese Entstehungszeit unter besonderen Voraussetzungen wie erhöhtem Substratangebot, erhöhter Temperatur oder erhöhtem oxidativen Stress auf wenige Stunden verkürzen. Daraus folgt, dass neben langlebigen Proteinen auch kurzlebige Substanzen wie Lipide, Aminosäuren, Enzyme, Hormone oder auch Wachstumsfaktoren in ihrer Struktur und Funktion verändert sein können. Auch ultraviolettes Licht steigert die Rate der Quervernetzungen u.a. der antioxidativen Enzyme, wodurch wiederum das Vermögen des Körpers gesenkt wird, sich gegen freie Radikale wehren zu können (Wondrak et al., 2002b). Es gibt Belege dafür, dass AGEs an Proteinen der Haut wie Photo-Sensitizer für oxidativen Stress durch UV-A-Strahlung wirken (Wondrak et al., 2002a). AGEs akkumulieren in den langlebigen Proteinen wie Kollagen oder Elastin und sind sowohl inner- als auch außerhalb der Zelle zu finden. Die Entstehung von glykiertem Kollagen ist bei Diabetikern erhöht, kann aber unter engmaschiger Kontrolle des Blutzuckerspiegels in vier Monaten um 25% gesenkt werden (Danby, 2010). Darüber hinaus steht die Hautfluoreszenz auch mit der Nierenfunktion und auftretenden Langzeitkomplikationen bei Diabetes in Beziehung (Meerwaldt, 2005). Zucker unterscheiden sich in ihrer Reaktionsfreudigkeit bezüglich der AGE-Bildung. Fruktose ist 10x reaktiver als Glucose. Diese Feststellung erklärt auch, weshalb bei Vegetariern eine erhöhte AGE-Plasmakonzentration gefunden wird (Šebeková, 2001).

1.2.2 Vorkommen und Einteilung

Die Bildung von AGEs läuft endogen im Körper intra- und extrazellulär kontinuierlich ab und diese reichern sich in vielen Geweben an, was als wichtiger Teil des Alterungsprozesses anzusehen ist. Erhöhte endogene AGEs treten sowohl bei gesunden älteren Personen als auch bei solchen mit chronischen Erkrankungen auf. Als wichtige exogene Quellen sind die Nahrung und das Rauchen zu nennen. AGEs sind in rohen Nahrungsmitteln in geringer Konzentration enthalten und diese Menge kann bei der Nahrungszubereitung um ein Vielfaches gesteigert werden. Die Entstehung von AGEs in Lebensmitteln korreliert positiv mit der Zubereitungstemperatur und -dauer sowie negativ mit der Feuchtigkeit. Die mit der Nahrung aufgenommenen AGEs werden zu 10-30% im Darm absorbiert und gelangen dann in den Blutkreislauf. Die gesundheitlichen Effekte von mit der Nahrung aufgenommenen AGEs sind jedoch noch nicht eindeutig geklärt (Simm et al., 2012).

AGEs werden in fluoreszierende, nicht-fluoreszierende und quervernetzende Komponenten unterteilt. Einige Autoren unterteilen außerdem in toxische und nicht-toxische AGEs. Mit dieser Unterteilung muss jedoch vorsichtig umgegangen werden. Als fluoreszierende AGE-Beispiele können Arg-Pyrimidin, Imidazolone und Pentosidin dienen. Pentosidin, welches die Aminosäuren Lysin und Arginin verbindet, hat wie Glucosepane außerdem quervernetzende

Eigenschaften. Zu den nicht-fluoreszierenden gehören CML (Carboxy-(methyl)-lysin), CEL (Carboxy-(ethyl)-lysin) und Pyrallin, welche außerdem nicht-quervernetzend sind. CML beispielsweise ist als nicht toxisch einzustufen, wird aber gleichzeitig mit verschiedenen negativen Wirkungen in Verbindungen gebracht. Die toxischen Vertreter entstehen zumeist aus Glycolaldehyd oder Glyceraldehyd (Nass et al., 2007).

1.2.3 Quantifizierung

Eine quantitative Bestimmung der Glykierungsprodukte kann sowohl im Blut als auch über die nicht-invasive Hautmessung erfolgen. Für den Nachweis von invasiv gewonnenen AGEs werden in erster Linie ELISA- und RIA-Techniken sowie immunhistologisch verwendbare Antikörper verwendet. Außerdem besteht noch die Möglichkeit der Identifizierung und Quantifizierung von AGEs mittels Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) (Stirban, 2011). Eine einfache Quantifizierung der AGE-Anreicherung im Gewebe kann auch über die Bestimmung der Autofluoreszenz in der Haut erfolgen und könnte ein praktisches, nicht-invasives Instrument zur Bestimmung der diabetischen Langzeitkomplikationen darstellen. Der genaue Messvorgang der Autofluoreszenz wird unter dem Kapitel 3.3.3 Anthropometrische Messgrößen noch genauer beschrieben. Die AGE-Autofluoreszenzmessung in der Haut korreliert am besten mit der kollagen-assoziierten Fluoreszenz (CLF) und mit den Konzentrationen von Pentosidin, CML und CEL aus vergleichbaren Hautbiopsie-Proben (Meerwaldt, 2005).

1.2.4 Wirkung

Infolge der mit direktem Elektronentransfer verbundenen Schädigung des Erbgutes zwischen durch Licht angeregten AGEs und DNA kommt es zur Wachstumsinhibition der Zellen und diese ist mit einer Alterung und Karzinogenese der Haut verbunden (Wondrak et al., 2002b). AGEs wirken sich auf der einen Seite durch Bindung an ihren zugehörigen Rezeptor (RAGE) in Form einer proinflammatorischen Reaktion aus und besitzen auf der anderen Seite unspezifische, rezeptorunabhängige Effekte. RAGE ist ein transmembraner Rezeptor, der neben AGEs auch verschiedene andere Liganden wie Amyloid- β -Protein (M. Alzheimer), Amphoterin (in Tumoren nachweisbar) sowie HMG-1 und S-100/Calgranulin-Proteine (Entzündungsmediatoren) binden kann (Norata et al., 2009).

Es gibt weitere Bindeproteine wie Oligosaccharyltransferase (OST48, AGE-R1), 80K-H (AGE-R2), Galectin-3 (AGE-R3) und die Scavenger-Rezeptoren AII und B, an denen AGEs Wirkungen entfalten können (Nass et al., 2007).

Eine Bindung von AGE an den Rezeptor RAGE (bzw. AGE-R) bewirkt zumeist eine Aktivierung der NADPH-Oxidase, aber teilweise auch von ERK, IP3-Kinase, p38MAPK oder des JAK-/STAT-Reaktionsweges. Die gemeinsame Endstrecke liegt in der Aktivierung bzw.

Wirkungssteigerung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und dies führt wiederum zu einer erhöhten Produktion von Zyto- bzw. Chemokinen wie Interleukin (IL)-6, Tumornekrosefaktor (TNF)- α , IGF (insulin-like growth factor)-1 oder platelet derived growth factor (PDGF), welche die Migration von Monozyten und Makrophagen sowie die Proliferation glatter Gefäßmuskulatur stimulieren. Darüber hinaus kommt es vermehrt zu intrazellulärem oxidativem Stress sowie zur Expression von Adhäsionsmolekülen, Endothelin-1 und Rezeptoren für Gerinnungsfaktoren. Die Bindung der verschiedenen Liganden an RAGE kann als „first hit“ in einem Zwei-Phasen-Modell der zellulären Aktivierung gesehen werden, bei dem die zweite Phase durch eine Ansammlung modifizierter Lipoproteine, eindringender bakterieller Pathogene oder auch ischämischen Stress vermittelt wird. Dies führt im weiteren Verlauf zu einer fortschreitenden Gewebedestruktion (Basta et al., 2004).

RAGE-vermittelte NF- κ B-Aktivierung wurde nicht nur an Endothelzellen, sondern auch bei Neuronen, Mesangialzellen und glatten Muskelzellen nachgewiesen (Pahl, 1999). Nach Stimulation mit TNF- α oder AGEs exprimiert das Endothel in vitro vermehrt RAGE (Wellen und Hotamisligil, 2005). Menschliche Gefäßzellen exprimieren bestimmte Varianten von RAGE-Proteinen, dazu gehört auch eine lösliche Form des R-AGE (soluble RAGE = sRAGE). Diese agiert als natürlich vorkommender kompetitiver Inhibitor für die Signalkaskaden, die durch die an den Rezeptor bindenden AGEs initiiert werden könnten. Diese Eigenschaft der sRAGE als Gegenspieler für AGEs ist umfassend bestätigt worden und mit einem verminderten Ausmaß an diabetischer Arteriosklerose assoziiert (Falcone et al., 2013). Plasma-Spiegel von sRAGE sind sowohl bei chronischer Hyperglykämie als auch bei Typ-I-Diabetikern herabreguliert. Höhere sRAGE-Spiegel verleihen eine gewisse Resistenz gegenüber den Wirkungen von löslichen AGEs. Durch AGE-induzierte Quervernetzung von extrazellulären Matrixproteinen kommt es zum Versteifen des entsprechenden Gewebes, was wiederum beispielsweise die Entstehung von arterieller Hypertonie fördert. Die Akkumulation von fortgeschrittenen Glykierungsprodukte (AGEs) sind in verschiedenen Geweben meso- und ektodermalen Ursprungs wie Lunge, Niere und Skelettmuskulatur nachgewiesen worden und gelten als eine der Ursachen von alters- und Diabetes-induzierten Erkrankungen wie Nephropathie, Retinopathie und Katarakt. Auch bei der diabetischen, peripheren und autonomen Neuropathie ist eine Assoziation mit einem erhöhten AGE-Spiegel nachgewiesen worden (Meerwaldt et al., 2005). Ebenso hat Meerwaldt et al. 2007 in einer Studie an Diabetikern gefunden, dass die Autofluoreszenz der Haut mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit und der damit assoziierten Sterblichkeit korreliert (Meerwaldt et al., 2007).

Auch mit dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, welche typischerweise bei Diabetikern auftreten, korreliert der erhöhte AGE-Spiegel (und die daraus resultierende erhöhte Autofluoreszenz der Haut) (Lutgers et al., 2006). Ebenfalls im Jahr 2007

zeigte eine Arbeitsgruppe um Simm et al. in Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen haben, einen Zusammenhang zwischen dem CML-Gehalt in perikardialer Flüssigkeit und dem Alter einerseits, aber auch eine inverse Korrelation zwischen dem AGE-Gehalt und der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels andererseits. Ein hoher CML-Spiegel korrelierte mit einem schlechteren Outcome der Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff und kann somit als Prädiktor bei zukünftigen Eingriffen genutzt werden (Simm et al., 2007). Diese Wirkungen werden u.a. durch eine Einschränkung der Endothelfunktion und eine Aktivierung der entzündungsfördernden NO-Synthase (iNOS) hervorgerufen. Des Weiteren sind AGEs auch in arteriosklerotischen Plaques und Läsionen sowie Lipidablagerungen in glatter Gefäßmuskulatur nachweisbar.

Die bedeutendsten Mechanismen für den Abbau von AGE-modifizierter extrazellulärer Matrix sind die extrazelluläre Proteolyse durch Metalloproteinasen sowie der AGE-Rezeptor-vermittelte intrazelluläre Abbau in Zellen beispielsweise durch Gewebe-Makrophagen. Diese degradieren die AGEs zu niedermolekularen, löslichen Peptiden. Diese Ausscheidung der AGEs erfolgt über die Niere und nimmt parallel zur glomerulären Filtrationsrate (GFR) ab (Luevano-Contreras und Chapman-Novakofski, 2010).

1.2.5 Möglichkeiten der AGE-Reduktion

Im Tiermodell hat eine AGE-reduzierte Kost eine verbesserte Insulinempfindlichkeit, eine Reduktion der Spätfolgen von Diabetes mellitus, Verminderung der altersabhängigen Gewichtszunahme sowie eine um 40% verlängerte Lebensdauer bewirkt. Im Gegensatz dazu führte eine AGE-reiche Ernährung sowohl zu einem erhöhten AGE-Serum-Spiegel als auch zu einem Fortschreiten der Arteriosklerose (Nawroth, 1999).

Grundsätzlich sind alle Maßnahmen, die die Hyperglykämie und damit oxidativen Stress über Antioxidantien wie Vitamin E oder Thioctsäure oder die AGE-Wirkung unspezifisch an der Zielzelle über eine Hemmung von NF- κ B reduzieren auch förderlich, um die endogene AGE-Produktion zu senken (Hofmann et al., 1997). Auch im Körper selbst gibt es Abwehrenzime wie Glyoxalase I, Aldehyd-Dehydrogenase und Fructosamin-3-phosphokinase, welche frühe Zuckeraddukte oder Amadori-Produkte abbauen können.

Die Autoren einer Ernährungs-Interventionsstudie (Gugliucci et al., 2009) nennen vier mögliche Mechanismen, deren Zusammenspiel unspezifisch zu einer AGE-Reduktion führen kann:

1. Durch eine BMI-Reduktion kommt es zur einer gesteigerten Bildung von sRAGE, was wiederum zu einer Abnahme der zirkulierenden AGEs führt.
2. Durch eine verminderte Kalorienaufnahme und der damit verbundenen Senkung der Substratverfügbarkeit kommt es zu einer geringeren Bildung von Derivaten reaktiver Sauerstoff-Metaboliten (d-ROMs) und α -Dicarbonylformationen, den Schlüsselfaktoren der AGE-Entstehung.
3. Eine verminderte Aufnahme von exogenen AGEs bzw. Maillard-Produkten aus der Nahrung kann zur Senkung

des Serum-AGE-Spiegels führen. Eine reduzierte Aufnahme von Kohlenhydraten und Fetten sowie eine gesteigerte Aufnahme von Proteinen, die allein schon die Verfügbarkeit von Anti-Glykierungsmitteln wie Carnosin erhöhen, wirken synergistisch in Hinblick auf den AGE-reduzierenden Effekt. 4. Auch Veränderungen im Lipidstoffwechsel und eine Stärkung der Insulin-Sensitivität können zu einer AGE-Reduktion führen. Bei den spezifischen Therapieansätzen zur zellulären Kontrolle der AGE-Bildung wären hier zunächst Reduktasen zu nennen. Bei den ablaufenden Redoxreaktionen können so reaktive Dicarboxylintermediate zu inaktiven Metaboliten abgebaut werden (Luevano-Contreras und Chapman-Novakofski, 2010). Weiterhin wären auch eine Steigerung des zellulären Abbaus sowie die Regulation des oxidativen Stresses therapeutisch in Betracht zu ziehen. Dazu ist zu sagen, dass das Protoonkogen bcl-2 Endothelzellen und Lymphozyten vor oxidativem Stress schützt. Bei einer Überexpression dieses Protoonkogens werden die intrazelluläre AGE-Bildung und auch die Glucose-induzierte Lipidperoxidation herabgesetzt (Giardino et al., 1996).

Spezifische Wirkstoffe, welche die AGE-Entstehung reduzieren, sind zum einen Aminoguanidin (Thornalley, 2003), Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems wie Candesartan (Saha et al., 2010) und Metformin (Isoda et al., 2006; Diamanti-Kandarakis et al., 2007). Zum anderen ist an dieser Stelle noch Benfotiamin, welches den Glucose-Abbau durch den Pentosephosphat-Weg induziert und mehrere hyperglykämisch bedingte Pathomechanismen hemmt und Orlistat (Diamanti-Kandarakis et al., 2006) zu erwähnen. Als eine weitere Möglichkeit, die AGE-Wirkungen im Organismus zu beschränken, wäre eine Hemmung der AGE-Rezeptor-Interaktion in Betracht zu ziehen. Dieses wäre durch eine Reduzierung der AGE-Rezeptoren-Synthese oder auch durch eine Blockade von AGE-Rezeptoren durch neutralisierende Antikörper oder ebenso durch eine Konkurrenz mit den löslichen Rezeptoren vorstellbar. Darüber hinaus ist eine Senkung der AGE-Konzentration durch eine gesunde, an Antioxidantien reiche Ernährung sowie regelmäßige moderate sportliche Aktivität als Möglichkeit der Gesundheitsförderung im Alter anzusehen (Bengmark, 2006). Auch ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers und dazu eine Therapie bei häufigen Hyperglykämien vorzunehmen (Luevano-Contreras und Chapman-Novakofski, 2010).

1.3 Die LOGI-Methode

Um den Effekt der oben genannten Mechanismen zu nutzen, wurde für die Ernährungsempfehlung in der Leipziger Interventionsstudie die LOGI (Low Glycemic Index)-Methode gewählt. Die LOGI-Methode ist eine kohlenhydratreduzierte Ernährungsform, die auf Ernährungsempfehlungen für übergewichtige Kinder und Jugendliche aufbaut und an der Medizinischen Fakultät der Harvard University (Boston, USA) entwickelt worden ist (Ebbeling et al., 2003). Der Ernährungswissenschaftler Nicolai Worm (Worm, 2008) hat diese den

deutschen Ernährungsgrundsätzen angepasst. LOGI soll als eine gesunde Ernährungsweise und nicht als Diät verstanden werden, die auch eine langsame, aber stete Gewichtsreduktion ermöglicht.

Es werden Nahrungsmittel bevorzugt, welche eine niedrige Blutzuckerwirkung, also eine niedrige glykämische Last besitzen (Frisch et al., 2009). Bei dieser Ernährungsweise werden starke Blutzuckerschwankungen und -spitzen vermieden, sodass bei möglichst konstantem Blutzuckerspiegel auch der Insulinspiegel relativ niedrig bleibt (Larsen et al., 2010). Empfohlen werden stärkefreies bzw. stärkearmes Gemüse und Obst sowie ungesättigte Fette und Öle als Grundlage der Ernährung (Worm, 2008). Die Basis der Ernährung sollte dabei aus den stärke- und zuckerarmen, ballaststoff- und wasserreichen Lebensmitteln bestehen. Wegen ihres hohen Gewichts und Volumens weisen sie einen hohen Sättigungsgrad auf und da ihr glykämischer Index zudem äußerst niedrig ist, sollen sie den Stoffwechsel positiv beeinflussen. Der glykämische Index (GI) ist hierbei ein Maß zur Bestimmung der Wirkung eines kohlenhydrathaltigen Lebensmittels auf den Blutzuckerspiegel. Für den Gemüse- und Obstkonsum gilt auch bei der LOGI-Methode, dass am Tag fünf Portionen Obst und Gemüse verzehrt werden sollen; davon drei Portionen Gemüse und zwei Portionen Obst. Die in der herkömmlichen Ernährungspyramide an der Spitze befindlichen Öle verschieben sich zur Basis. Bevorzugt werden sollten Olivenöl sowie Öle mit relativ hohem Anteil an Omega-3-Fettsäuren wie Rapsöl. Auf der zweiten Stufe der Pyramide sind Eiweißlieferanten wie mageres Fleisch, Geflügel und fetter oder magerer Fisch sowie Milchprodukte, Eier, Nüsse und Hülsenfrüchte zu finden. Auf der vorletzten Stufe der Pyramide stehen Vollkornprodukte sowie Reis und Nudeln. Diese Nahrungsmittel sollten also nur in begrenztem Umfang verzehrt werden, da sie aufgrund ihres hohen Kohlenhydratanteils eine relativ hohe glykämische Last erzeugen. An der Spitze der Pyramide sind Getreideprodukte aus raffiniertem Mehl, Kartoffeln und Süßwaren positioniert, welche nur selten verzehrt werden sollten (Bachl et al., 2006).

Mit Abbildung 2 der vierstufigen LOGI-Pyramide sollen eine Auswahl der Lebensmittel für den Anwender zusammengefasst dargestellt sein.

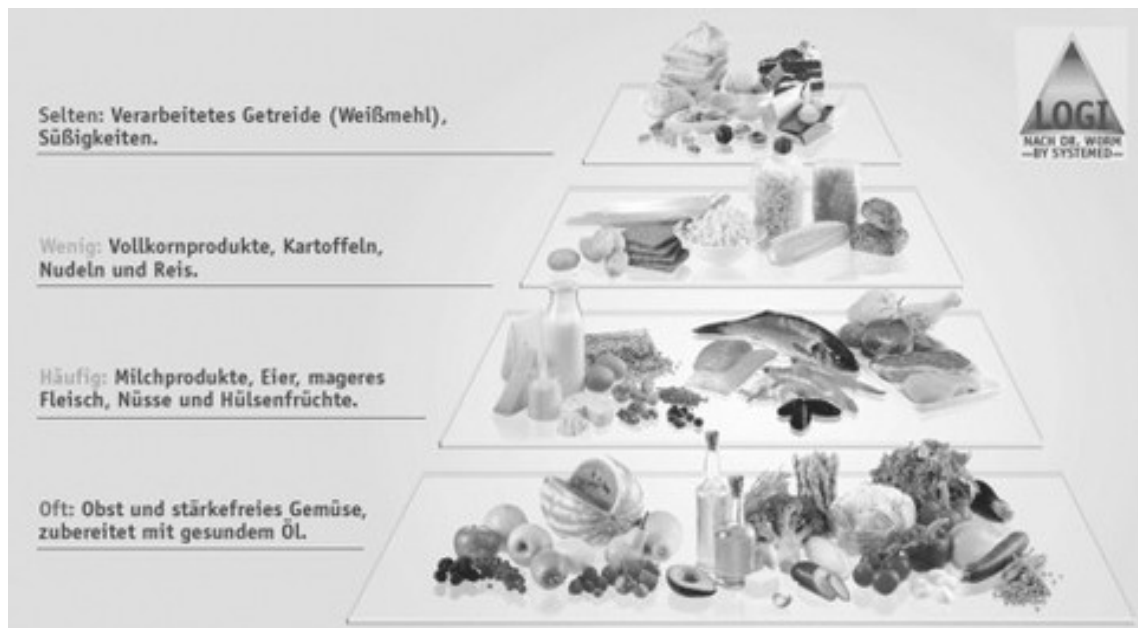


Abbildung 2: LOGI-Pyramide (Bachl et al., 2006)

Prinzipiell ist die LOGI-Methode für alle Menschen geeignet, am meisten profitieren übergewichtige Personen mit erhöhten Blutfett- und Blutzuckerwerten. Die Wirksamkeit der LOGI-Ernährungsmethode ist in mehreren Studien belegt worden (Brönstrup, 2004).

1.4 Prävention

Sportliche Aktivität, aus der die Intervention in dieser vorgestellten Studie bestand, ist ein wichtiger Bestandteil von Prävention. Die Primärprävention dient der Krankheitsverhütung wie beispielsweise Schutzimpfungen, die Beseitigung von belastenden Arbeitsplatzfaktoren oder Kurse über gesunde Ernährung. Bei der Sekundärprävention ist eine Krankheit bereits eingetreten und nun soll diese in der Frühphase diagnostiziert werden. Unterschiedliche Krankheits- und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gehören in diese Phase, ebenso die positive Beeinflussung des Konsumverhaltens eines suchtgefährdeten Menschen. Die tertiäre Prävention kommt der Verhinderung von Krankheitsverschlechterung gleich (Hörning, 2011).

Eine regelmäßige körperliche Aktivität ist mit einer deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verbunden. In gleichem Maße ist die Aufnahme einer moderaten körperlichen Aktivität auch dann noch von Nutzen und mit einer Risikoreduktion für Herz-Kreislaufkrankungen assoziiert, wenn diese erst im höheren Lebensalter begonnen wurde. Das Risiko für ein koronares Ereignis während und kurz nach einer akuten Anstrengung ist sowohl bei untrainierten als auch bei sportlich aktiven Menschen signifikant erhöht. Aber Menschen mit einer regelmäßigen sportlichen Betätigung haben ein deutlich geringeres Risiko an plötzlichem Herztod oder akuten Myokardinfarkt zu versterben als sportlich Inaktive (Kim et al., 2014; Larsen et al., 2010; Yates et al., 2014).

1.5 Das Altern

Im Alter kommt es zu verschiedenen Veränderungen im Herz-Kreislauf-System, wie eine zunehmende Erniedrigung des Herz-Zeit-Volumens, der Lungenvitalkapazität und der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität. Aber auch Änderungen im Bereich der Gelenkknorpel, Muskeln und Bandscheiben führen zu alterstypischen degenerativen Erkrankungen, welche die körperliche Leistungsfähigkeit im Alter einschränken können. Trotzdem scheinen auch einige Fakten dafür zu sprechen, dass sportliche Aktivität im jungen Erwachsenenalter mit dem Gesundheitszustand in der Seneszenz assoziiert ist (Leach, 2000).

Ling et al. hat 2011 gezeigt, dass eine geringe Handkraft mit einer vorzeitigen Mortalität bei Personen mittleren und höheren Alters assoziiert ist. Deshalb kann diese als wichtiger prognostischer Indikator für das Überleben angesehen werden (Ling et al., 2011). Ebenso haben Untersuchungen in der Leiden 85plus Studie 2010 ergeben, dass eine niedrige Handkraft bei Personen über 85 Jahre mit geringeren Scores aus funktionellen, psychologischen und sozialgesundheitlichen Bereichen korreliert. Eine niedrigere Ausgangs-Handkraft gab Hinweise auf eine beschleunigte Abnahme der Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Kognition. Der altersbedingte Muskelabbau wirkt sich nachteilig auf das klinische Outcome älterer Patienten aus, welches durch erhöhte Mortalität und Gebrechlichkeit gekennzeichnet ist (Taekema et al., 2010). Niedrige Griffstärke bei Erwachsenen mittleren Alters kann konsequent mit einem höheren Risiko des vorzeitigen Todes, der Entwicklung einer Behinderung und einem erhöhten Risiko für Komplikationen oder längerer Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach einer Operation in Verbindung gebracht werden (Bohannon, 2008).

In Untersuchungen haben sich in den letzten Jahren Wechselwirkungen zwischen körperlicher Inaktivität und der Entwicklung chronischer Erkrankungen aufgezeigt. Für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bereits in den 70er-Jahren Trainingsprogramme entstanden, für andere chronische oder schwere somatische Erkrankungen wie bösartige Tumore oder auch neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Parkinson haben sich solche körperliche Aktivitäten erst in den letzten 15 Jahren etabliert. Aber auch hier konnten positive Effekte auf Hirnleistung, Psyche und Körper durch Fitnesstraining, sogar im Alter, nachgewiesen werden (Schulz und Heesen, 2005). In den letzten Jahren hat sich ein zunehmendes Bedürfnis nach sportlicher Aktivität im Alter entwickelt (Mechling, 2005).

Es gibt zwei Komponenten des Alterns: Die eine sieht das Altern vorrangig als die Konsequenz eines genetisch determinierten Programms, die andere in der Entstehung von Schäden und Fehlern in Abhängigkeit von Umweltfaktoren (Simm et al., 2008). Das Ausmaß des zellulären Schadens und der damit verbundenen Alterung der Zellen ist über die Homöostase zwischen der auftretenden Schädigung und dem enzymabhängigen Reparaturvermögen des Körpers festgelegt (Bengmark, 2006).

1.6 Biomarker des Alterns

Wissenschaftliche Bestrebungen haben versucht, dieses individuelle bzw. sogenannte biologische Alter, welches vom chronologischen (kalendarischen) Alter abzugrenzen ist, genauer festzulegen. Das biologische Alter ist als ein Zusammenwirken des körperlichen und geistigen Entwicklungs- bzw. Verfallzustandes zu sehen. Für dieses werden mehrere typische Biomarker des Alterns zwecks einer genaueren Charakterisierung benötigt (Baker und Sprott, 1988). Diese sollen Individuen identifizieren, welche ein höheres Risiko haben, altersassoziierte Krankheiten zu entwickeln. Die Marker basieren auf oxidativem Stress, Proteinglykierung, Entzündung, zellulärer Alterung und hormoneller Dysregulation (Simm et al., 2008).

Die nachfolgende Tabelle 1 (Simm et al., 2008) zeigt eine Übersicht über die verschiedenen möglichen Marker, deren Kombination eine Aussage über das biologische Alter erlaubt:

Tabelle 1: Mögliche Biomarker des Alterns (Simm et al., 2008)

| Biologischer Prozess | Möglicher Biomarker | Veränderung mit dem Alter |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Oxidativer Stress | 8-OHdG (DNA) | Zunahme |
| | MDA | Zunahme |
| | HNE | Zunahme |
| | oxLDL(Lipide) | Zunahme |
| | Carbonylgruppen (Proteine) | Zunahme |
| Proteinglykierung | CML | Zunahme |
| | Pentosidin | Zunahme |
| Entzündung | IL-6 | Zunahme |
| | CMV-positive CD8-T-Zellen | Zunahme |
| Replikative Seneszenz | altersassoziierte β -Gal | Zunahme |
| | P16INK α | Zunahme |
| Telomere | Telomer-Länge | Abnahme |
| Hormone | Wachstumshormon (GH) | Abnahme |
| | IGF | Abnahme |
| | DHEA | Abnahme |
| | Östrogen | Abnahme |
| | Testosteron | Abnahme |

Neben diesen dargestellten Labor-Biomarkern können noch andere Parameter zur Bestimmung des biologischen Alters herangezogen werden. Dazu gehören u.a. die Handkraft, der systolische Blutdruck, das Atemvolumen und das Blutglucose-Profil.

2 Zielstellung

Ziel der Studie war es, den Effekt eines strukturierten Sport- und Ernährungsprogrammes über zwölf Wochen auf den Gehalt an AGEs in der Haut und die Veränderung anderer Gesundheitsparameter nachzuweisen. Das biologische Alter sollte im Rahmen dieser Erhebung durch die Bestimmung des AGE-Wertes in der Haut determiniert werden. Weiterhin wurde überprüft, ob dieser durch Gesundheitssport modifiziert werden kann. In der Studie sollte folgenden Fragen nachgegangen werden:

- (1) Ist die AGE-assoziierte Hautfluoreszenz durch Sport modifizierbar? Denkbar wäre eine Reduzierung der AGEs in der Haut bei sportlicher Aktivität als Surrogat für die allgemeine Konzentration der AGEs im menschlichen Körper.
- (2) Hat die Trainingsgruppe und damit die Art des Trainings einen Einfluss auf den Verlauf des AGE-Wertes in der Haut?
- (3) Beeinflusst die Ernährung den AGE-Wert der Haut?
- (4) Ist das Alter mit dem AGE-Wert assoziiert?
- (5) Zeichnen sich Männer und Frauen durch einen unterschiedlichen AGE-Wert aus?
- (6) Sind anthropometrische Parameter im Querschnitt mit den kutanen AGE-Werten assoziiert?
- (7) Korrelieren AGE-Wert und Handkraft miteinander?
- (8) Gibt es einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Parametern und Haut-AGEs?
- (9) Hat sportliche Betätigung Auswirkungen auf das mentale und körperliche Wohlbefinden?

3 Material und Methodik

Im zweiten Hauptkapitel dieser Arbeit geht es zunächst um die Erläuterung des Studienaufbaus und -ablaufs. Dann soll weiter auf die unterschiedlichen Trainingsgruppen eingegangen werden. Im Anschluss an diese Ausführungen folgt noch die genaue Beschreibung des Messvorganges der einzelnen Parameter und die eine Einführung in die verwendete statistische Auswertung.

3.1 Studienaufbau

Die Sportstudie mit dem Titel „Veränderung des biologischen Alters durch gesundheitssportliche Aktivitäten“ wurde zusammen mit der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, dem optifit-Fitnesscenter in Leipzig und der Deutschen Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement in Leipzig durchgeführt. Das Projekt hat am 1. Oktober 2008 begonnen und wurde genau ein Jahr später, am 30. September 2009, beendet.

Alle Kosten für die Analyse und Tests während der Studie wurden durch die Projektpartner getragen. Für den gesundheitsorientierten Trainingskurs über zwölf Wochen mussten Teilnahmegebühren in Höhe von 100 € je Teilnehmer entrichtet werden, was mit einem

dreimonatigen freien Zugang in dem kooperierenden Fitnessstudio verbunden war. Die Probanden absolvierten in den zwölf Wochen einen Präventionskurs nach §20 Sozialgesetzbuch und haben dafür einen Betrag von 60-80 € von ihrer gesetzlichen Krankenkasse erstattet bekommen. Damit beträgt der Eigenanteil des Probanden 20-40 €. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer ist über Zeitungsannoncen und Infoplakate erfolgt. Außerdem ist die Studie durch die Techniker Krankenkasse gesponsert worden.

Die Teilnehmer sollten über zwölf Wochen ein gesundheitsorientiertes Training absolvieren. Insgesamt haben an der Studie 122 Probanden teilgenommen, von denen 95 Personen das Studienprotokoll erfolgreich abgeschlossen und 27 Personen die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben. Nach sechs Wochen haben noch 103 Probanden an der Studie teilgenommen. Ein Großteil der verschiedenen Parameter ist zu Beginn der Studie, nach sechs und nach zwölf Wochen gemessen worden. Dazu gehören der AGE-Wert, die Handkraft und die zugehörige Haltezeit, Body-Maß-Index (BMI), Taille-Hüft-Index (THI), Körperfett, systolischer und diastolischer Blutdruck (RR), Puls und das Körpergewicht. Die Messvariablen Back-Check- und PWC-Test sowie der Short Form (SF) 12-Fragebogen sind hingegen nur zu Beginn der Studie und nach zwölf Wochen erhoben worden.

Eingeschlossen wurden untrainierte Frauen und Männer, welche ein Mindestalter von 25 Jahren und ein Jahr lang kein regelmäßiges Training absolviert haben durften. Die sportliche Aktivität wurde als eine schweißtreibende Anstrengung mehr als 30 Minuten pro Woche definiert. Personen mit selbst berichteten stark eingeschränkten Bewegungsmöglichkeiten, noch nicht abgeschlossenen Physiotherapien, koronarer Herzkrankheit sowie akut-fieberhaften, entzündlichen Erkrankungen sind nicht zu der Studienteilnahme zugelassen worden. Auch potentielle Probanden, die bereits eine Bestrahlungstherapie aufgrund von Tumorerkrankungen o.ä. erhalten haben oder deren aktueller Gesundheitszustand eine ärztliche Behandlung bzw. Therapie erfordert hat, wurden ebenfalls nicht zu dieser Studie zugelassen. Ausschlaggebend waren dabei die Eigenangaben der Probanden.

Die Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle begutachtet und akzeptiert. Alle Probanden willigten nach vorheriger Aufklärung in die Teilnahme ein. Die Gestaltung der Studie erfolgte nach der Konvention von Helsinki zur Durchführung wissenschaftlich-klinischer Studien (Rickham, 1964).

3.2 Trainingsgruppen

In dem Projekt sind vier verschiedene Trainingsgruppen gestaltet worden. Die Studienteilnehmer wurden nach Reihenfolge der Anmeldung für die Studie im optifit-Fitnesscenter einer Trainingsgruppe zugeteilt.

In Gruppe 1 ist Ausdauertraining, in Gruppe 2 Krafttraining, in Gruppe 3 eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining und in Gruppe 4 ebenfalls eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining gemacht worden. Außerdem ist in der letztgenannten Gruppe eine Ernährungsumstellung nach der LOGI-Methode hinzugekommen.

Die Auswahl der Übungen/Geräte erfolgte unter Berücksichtigung der gesundheitlichen Situation der Probanden. Die Trainingsbelastung wurde individuell an die Leistungsfähigkeit angepasst. Die Berechnung der Trainingsherzfrequenz für Ausdauerbelastungen erfolgte mithilfe der Karvonen-Formel (Cabri und van den Berg, 2007). Die nach dem Marathonläufer Martti J. Karvonen benannte Formel wird zur Berechnung der Herzfrequenz-Reserve als Differenz zwischen der maximalen HF ($HF_{\max} = 220 - \text{Lebensalter (in Jahren)}$) und der Ruhe-HF (Ruhepuls, RP) als Kriterium herangezogen. Multipliziert mit einem vorgegebenen Prozentsatz, der sich an der Leistungsfähigkeit des Trainierenden orientiert, werden dieses Zwischenergebnis und die Ruhe-HF nun addiert:

$$HF = (HF_{\max} - RP) \times \text{Faktor} + RP$$

Als Faktor wird angegeben:

- 0,5 – 0,6 Kompensationsbereich (für Untrainierte bis mäßig Trainierte)
- 0,6 – 0,7 Grundlagenausdauer 1
- 0,7 – 0,8 Grundlagenausdauer 2
- 0,8 – 0,9 Entwicklungsbereich
- 0,9 – 1,0 wettkampfspezifischer Spitzenbereich (Cabri und van den Berg, 2007)

In der 3., 6. und 9. Woche erfolgt eine Anpassung des Trainingsprogramms (in der 6. Woche mit Einzeltermin beim Trainer). In Tabelle 2 werden die Trainingspläne der einzelnen Trainingsgruppen vorgestellt:

Tabelle 2: Trainingspläne der Trainingsgruppen

| Gruppenname: Trainingsschwerpunkt | Trainingsplan |
|---|---|
| 1. Gruppe: Ausdauerorientierter Gesundheitssport | 10min Ausdauer (Ergometer Faktor 0,65 – 0,85; 0,65 zu Beginn der zwölf Wochen; 0,85 gegen Ende der zwölf Wochen), 2 Übungen 3x15 Wdh. (Krafttraining Faktor 0,65), 10min Ausdauer (Faktor 0,65 – 0,85), 2 Übungen 3x15 Wdh. (Krafttraining Faktor 0,65), 10min Ausdauer (Faktor 0,65 – 0,85), 5min Stretching |
| 2. Gruppe: Kraftorientierter Gesundheitssport | 10min Ausdauer (Faktor 0,65 – 0,85), 6 Übungen 4x10 Wdh. Stationstraining (Faktor 0,85), 5min Stretching |
| 3. Gruppe: Allgemeiner Gesundheitssport | Woche 1-6 wie Gruppe 1, Woche 7-12 wie Gruppe 2 |
| 4. Gruppe: Allgemeiner Gesundheitssport mit Ernährungsumstellung | Woche 1-6 wie Gruppe 1, Woche 7-12 wie Gruppe 2 4 Ernährungsseminare, Ernährungspläne über zwölf Wochen, Verlaufskontrolle |

Die Probanden absolvieren mindestens zwölf Wochen lang Gesundheitssport (3x wöchentlich 60min, davon 1x als Gruppentraining und 2x individuell planbar).

Die 95 Probanden sind wie folgt auf die vier Gruppen verteilt worden: In den Gruppen 1, 3 und 4 sind jeweils 24 Probanden gewesen, in Gruppe 2 waren nur 23 Probanden. In Tabelle 3 wurde die Aufteilung nach Gesamtzahl, Alters- und Geschlechterverteilung dargestellt:

Tabelle 3: Gruppenaufstellung Studie

| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 | Gesamtzahl |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Gesamtzahl Probanden | 24 | 23 | 24 | 24 | 95 |
| Geschlecht | | | | | |
| männlich | 10 | 8 | 8 | 11 | 37 |
| weiblich | 14 | 15 | 16 | 13 | 58 |
| Altersverteilung | | | | | |
| kleiner 55 | 10 | 8 | 14 | 11 | 43 |
| größer/gleich 55 | 14 | 15 | 10 | 13 | 52 |

37 Probanden (38,9%) waren männlich und 58 Probanden (61,1%) waren weiblich. 43 Probanden sind jünger als 55 Jahre alt und 52 Probanden sind 55 Jahre und älter gewesen. Der Altersdurchschnitt über alle Studienteilnehmer betrug 53,6 Jahre. Zehn (10,5%) der 95 Probanden waren Raucher.

3.3 Erläuterung und Bestimmung der Parameter

3.3.1 Allgemeine Bemerkungen

Zu Beginn der Studie sind im Rahmen eines ausführlichen Vorgesprächs im Fitnessstudio Daten zur gesundheitlichen Vorgeschichte, den Lebensumständen sowie den aktuellen Beschwerden der Probanden gesammelt worden. Zunächst wurden allgemeine Personendaten, das kalendarische Alter, Zigarettenkonsum, Anwendung von Selbstbräunungscreme sowie die sportlichen Aktivitäten der letzten zwei Jahre erfragt. Außerdem sollten die Studienteilnehmer eine persönliche Selbsteinschätzung zur Stressbelastung und dem Ernährungsverhalten abgeben. Darauf folgte die anamnestische Erhebung der altersspezifischen Vorerkrankungen. Dabei wurden degenerative Veränderungen des Bewegungs- und Stützapparates, andere orthopädische Erkrankungen, Unfälle bzw. Operationen sowie kardiologische, pulmonale Vorerkrankungen, Diabetes und Tumorerkrankungen mit Bestrahlungstherapien erfragt.

3.3.2 AGE-Messung

Die Messung der AGE-Werte in der Haut ist mit dem AGE-Reader SU der Firma DiagnOptics Technologies BV vorgenommen worden. Das Messgerät ist mit einem Laptop verbunden und wird durch die AGE-Reader-Software, welche auf dem Computer installiert ist, gesteuert (DiagnOptics Technologies BV, 2010). In Abbildung 3 ist die typische Messvorrichtung zur Bestimmung der AGEs in der Haut zu sehen.



Abbildung 3: AGE-Messung (DiagnOptics Technologies BV: Brochure AGE-Reader)

Die in Abbildung 4 dargestellte Grafik zeigt den Messbericht (measurement report). Auf der Abszissen-Achse ist das Alter des Probanden und auf der Ordinaten-Achse die gemessene Autofluoreszenz (AF) abgetragen. Der Punkt zeigt den Wert des Probanden (in diesem Fall mit

einem Alter von 42 und einer AF von 1,8). Die dicke aufsteigende Gerade stellt die Mittelwertskurve in einer Bevölkerungskohorte dar. Die beiden dünnen aufsteigenden Geraden bilden jeweils eine Standardabweichung über und unter dem erwarteten Wert in Abhängigkeit vom Alter ab (DiagnOptics Technologies BV, 2006; Lutgers et al., 2006). Die in diesem Fall vorliegende Probandin liegt mit ihrem AF-Wert von 1,8 also knapp unter dem AF-Erwartungswert der 42-Jährigen von 1,9.

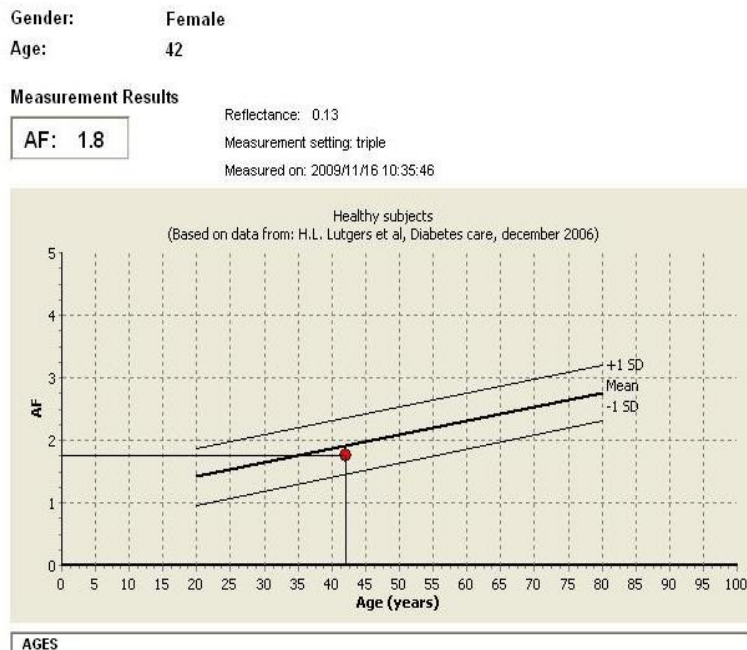


Abbildung 4: AGE-Reader: Measurement report (DiagnOptics Technologies BV)

Die Validierung der nicht-invasiven AGE-Messung erfolgte durch die Messung an Hautbiopsien unter klinischen Studienbedingungen. Diese Gewebe sind auf kollagen-verknüpfte Fluoreszenz sowie auf verschiedene AGE untersucht worden. Die Ergebnisse zeigten, dass die nicht-invasiven AGE-Messung gut mit der AGE-Konzentration in Geweben korreliert (DiagnOptics Technologies BV, 2010).

Die Autofluoreszenz ist berechnet worden, indem die durchschnittlich emittierte Lichtintensität pro Nanometer im Wellenlängenbereich von 420-600nm durch die durchschnittlich emittierte Lichtintensität im Wellenlängenbereich von 300-420nm (Referenzbereich) geteilt und mit 100 multipliziert wurde. Das Messergebnis wird in willkürlichen Einheiten (arbitrary units (AU)) angegeben. Für die Messung wurde der Autofluoreszenz-Reader (AFR) mit einer anregenden Lichtquelle (mit einem relativ-maximalen Lichtanteil bei 350nm) genutzt. Bei einer Anregung mit 370nm haben AGEs ein charakteristisches Fluoreszenzspektrum bei 440nm. Der AFR beleuchtet ein Hautareal von ca. 1cm², welches geschützt vor Umgebungslicht sein muss. Nur das von der Haut emittierte Licht mit einer Wellenlänge von 300-600nm wurde mittels eines Spektrometers (unter Verwendung eines 200µm-Glasfaser-Kabels) gemessen.

Das Spektrometer misst die von der Haut emittierte Lichtintensität in einem Wellenlängenbereich zwischen 300-600nm. In der Abbildung 5 wird ein genauerer Ausschnitt des Emissionsspektrums in einem Wellenlängenbereich von 420-600nm dargestellt. Die obere Linie steht für Typ-I-Diabetiker und die untere Linie für die gesunden Kontrollprobanden (Meerwaldt et al., 2004).

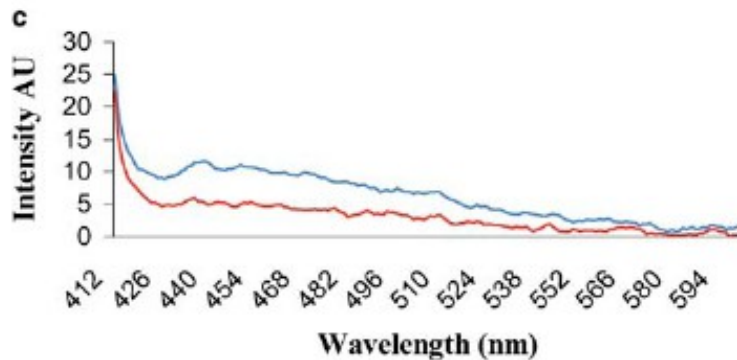


Abbildung 5: Emittierte Lichtintensitäten von 420-600nm (Meerwaldt et al., 2004)

Das Gerät misst die Anreicherung von AGEs in der Haut unter Nutzung von Autofluoreszenz-Techniken. Autofluoreszenz, die auch als Primärfluoreszenz bezeichnet wird, entsteht bei Anregung der Haut mit kurzwelligem Licht. Dieses wird u.a. durch die in der Haut enthaltenen AGEs in einem für diese Stoffgruppe spezifischen Wellenlängenbereich emittiert. Die Ursache der Emission liegt in der charakteristischen Struktur der AGEs, die unter anderem Doppelbindungen und Ringstrukturen enthält.

Vor der Messung sind die Studienprobanden befragt worden, ob sie am Tag der Messung eine fetthaltige Creme verwendet haben, ob sie kürzlich Selbstbräunungscreme angewandt haben und wenn ja, wann und für wie lange. Diese Cremebehandlungen hätten verfälschte Messwerte mit sich bringen können. Weiterhin ist der gemessene Arm (rechts oder links) sowie die Anzahl der Messungen dokumentiert worden. Bei allen Probanden wurde eine Dreifachmessung durchgeführt, bei dem aus den drei gemessenen Einzelwerten ein Mittelwert bestimmt und dieser dann als der aktuelle AGE-Haut-Messwert verwendet wurde. Die Messung ist immer an der Volar-Seite des Unterarmes, etwa zehn Zentimeter unterhalb des Ellenbogens vorgenommen worden. Außerdem wurde an dieser Stelle auf geringe Behaarung und Bräunung geachtet. Des Weiteren sollten dort keine sichtbaren Gefäße, Narben sowie Lichenifikationen oder andere Hautabnormalitäten vorzufinden sein.

3.3.3 Anthropometrische Messgrößen

Der Taille-Hüft-Index (THI) ist das Verhältnis aus Taillen- zu Hüftumfang und dient als Maß der Fettverteilung. Aus dem THI lässt sich die Fettgewebsverteilung relativ einfach einordnen. Die

folgenden Werte des THI sollten nicht überschritten werden: Männer 1,0 und Frauen 0,85 (Gesundheitsmonitor, 2012). Der Taillenumfang ist in der hier durchgeführten Studie folgendermaßen bestimmt worden: Am in Grundhaltung stehenden Probanden mit freiem Oberkörper wurde die schmalste Stelle zwischen der letzten Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes bestimmt. Bei adipösen Teilnehmern werden die letzte Rippe und die höchste Stelle des Darmbeinkammes mit der Hand ertastet; der Taillenumfang wird in der Mitte zwischen beiden Punkten gemessen. Mit Hilfe des Ganzkörperspiegels ist auf eine korrekte Lage des Maßbandes geachtet worden. Der Hüftumfang wurde mit folgender Technik gemessen: Am stehenden Patienten, welcher nur in Unterwäsche bekleidet war, wird an der Stelle mit dem größten Umfang zwischen höchster Stelle des Darmbeinkammes und dem Schritt gemessen. Sowohl der Taillen- als auch der Hüftumfang sind immer mit demselben nicht-elastischen Maßband auf 0,1 cm genau bestimmt und im Messprotokoll eingetragen worden. Die Messung ist ebenfalls jedes Mal von derselben Person vorgenommen worden. Der THI ergibt sich dann einfach aus der Division von Taillen- durch Hüftumfang.

Die Körpergröße wurde am stehenden und ohne Schuhe bekleideten Probanden gemessen. Mit einer fest installierten Messvorrichtung an der Wand wurde die Distanz zwischen Scheitel und Fußsohle bestimmt.

Das Körpergewicht, der Körperfett-Anteil und der BMI wurden mit Hilfe einer Impedanz-Waage von TANITA bestimmt. Diese nutzt die bioelektronische Impedanzanalyse (BIA) für eine indirekte Messung der Zusammensetzung des Körpers. Ein elektrisches Signal (50Khz, 800 μ A) wird mittels einer Druck-Kontakt-Fußplatte auf der Wiegeplattform durch den Körper gesendet. BIA basiert auf der Tatsache, dass fettfreies Muskelgewebe über einen hohen Anteil an Wasser und Elektrolyten verfügt und daher für ein elektrisches Signal einen Leiter darstellt. Fettgewebe ist vergleichsweise wasserfrei und bildet einen Widerstand für den Fluss eines elektrischen Signals. Ein steigender Anteil der Fettmasse führt zu einem höheren Impedanzwert und korrespondiert mit dem Körperfettanteil (Tanita Europe B.V., 2011). Die Messung mit der Impedanz-Waage wurde im Stehen ohne Strümpfe und Schuhe vorgenommen. Frauen haben einen höheren Körperfettanteil als Männer (Normwerte siehe Tabelle 4 und 5). Außerdem ist die Körperfett-Messung tageszeitabhängig. Morgens ergeben sich höhere Werte, wohingegen nachmittags bzw. abends um ca. 2% niedrigere Werte gemessen werden (Roschinsky und Kriegel, 2009). In der hier vorliegenden Studie wurde teils am Vormittag und teils am Nachmittag gemessen.

Körperfett-Anteil bei Frauen in Prozent (Tabelle 4; Roschinsky und Kriegel, 2009):

Tabelle 4: Körperfett-Anteil bei Frauen in Prozent

| Alter | gut | mittel | erhöht |
|-------|------|--------|--------|
| 20-24 | 22,1 | 25 | 29,6 |
| 25-29 | 22 | 25,4 | 29,8 |
| 20-34 | 22,7 | 26,4 | 30,5 |
| 35-39 | 24 | 27,7 | 31,5 |
| 40-44 | 25,6 | 29,3 | 32,8 |
| 45-49 | 27,3 | 30,9 | 34,1 |
| 50-59 | 29,7 | 33,1 | 36,2 |
| > 60 | 30,7 | 34 | 37,2 |

Körperfett-Anteil bei Männern in Prozent (Tabelle 5; Roschinsky und Kriegel, 2009):

Tabelle 5: Körperfett-Anteil bei Männern in Prozent

| Alter | gut | mittel | erhöht |
|-------|------|--------|--------|
| 20-24 | 14,9 | 19 | 23,3 |
| 25-29 | 16,5 | 20,3 | 24,3 |
| 20-34 | 18 | 21,5 | 25,2 |
| 35-39 | 19,3 | 22,6 | 26,1 |
| 40-44 | 20,5 | 23,6 | 26,9 |
| 45-49 | 21,5 | 24,5 | 27,6 |
| 50-59 | 22,7 | 25,6 | 28,7 |
| > 60 | 23,3 | 26,2 | 29,3 |

Der BMI ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße. Er ermöglicht eine bessere Bewertung von metabolisch bedingtem Übergewicht als das Gewicht allein. Aber der BMI kann den Körperfettgehalt bei sehr muskulösen Menschen überschätzen sowie bei Personen mit verringerter Muskelmasse (z.B. im Alter) unterschätzen (Renz-Polster und Krautzig, 2008). Er wird durch die Formel Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)² berechnet.

Tabelle 6: BMI-Normwerte (Renz-Polster und Krautzig, 2008)

| Kategorie | BMI (kg/m ²) |
|-----------------------|--------------------------|
| Starkes Untergewicht | < 16 |
| Mäßiges Untergewicht | 16 – 17 |
| Leichtes Untergewicht | 17 – 18,5 |
| Normalgewicht | 18,5 – 25 |
| Präadipositas | 25 – 30 |
| Adipositas Grad I | 30 – 35 |
| Adipositas Grad II | 35 – 40 |
| Adipositas Grad III | ≥ 40 |

3.3.4 Kraft- und Fitnesstests

Die Handkraft ist mit dem von einer Arbeitsgruppe der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entwickelten Gerät gemessen worden, welches vor allem für den klinischen Gebrauch in Studien genutzt werden kann (Hanisch et al., 2006). Die Messung ist immer an der dominanten Hand erfolgt. Die Handkraft, welche in Newton gemessen wurde, definiert sich in dieser Studie über die Maximalkraft und die Haltezeit. Zuerst mussten die Probanden die beiden Griffe des Messgerätes mit einer Faust so fest zusammendrücken, wie sie konnten. Zur Bestimmung der Haltezeit mussten die Studienteilnehmer die beiden Griffe dieses Mal mit mindestens 70% der Maximalkraft zusammendrücken und so lange halten, wie sie konnten. Diese erbrachten Ergebnisse konnten an einem Computer, welcher an das Kraftmessgerät angeschlossen war, verfolgt werden. Der Proband hat per Ampel optisch dargestellt gesehen, welche Handkraft er aktuell gehalten hat.

Der Back-Check-Test erlaubt die Bestimmung und Einordnung des Kraftniveaus von Bauch- und Rückenmuskulatur. Die gemessenen Kraftwerte ermöglichen eine Aussage über den Muskelstatus unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Ist entweder das Kraftniveau zu niedrig und/oder das Kraftverhältnis von Bauch zu Rücken gestört (muskuläre Dysbalance), sind das wichtige Hinweise zur Beseitigung der Ursache von Rückenschmerzen. Anhand des individuellen Ergebnisses können Gegenmaßnahmen gezielter eingeleitet werden (Utz, 2008). Mit dem Back-Check werden die Maximalkraftwerte der wichtigsten Muskelgruppen der Wirbelsäule erfasst. Gemessen wird die Kraftverteilung der gesamten oberen und unteren Rückenmuskulatur, Brust- sowie gerade und seitliche Bauchmuskulatur. Genauer gesagt wird die maximale Rumpfflexion (Beugung des Oberkörpers durch Bauchmuskulatur), maximale Rumpfextension (Streckung des Oberkörpers durch tiefe Rückenmuskulatur), maximale Oberkörperdruckkraft (Kontraktion der Brustmuskulatur), maximale Oberkörperzugkraft (Kontraktion der oberen Rückenmuskulatur) sowie maximale Lateralflexion (Kontraktion der schrägen Bauchmuskulatur) bestimmt. Die zu testende Person versucht dabei, durch Zug und Druck maximale Kräfte gegen einen Kraftaufnehmer zu erzeugen. Mit dem Back-Check-Testgerät werden in etwa 30 Minuten die unterschiedlichen Übungen durchgeführt. Der Test soll Kraftdefizite aufdecken. Das ideale Verhältnis von Druckkraft zu Zugkraft beträgt in etwa 1,3 : 1 (Rieder, 2011). Anhand der Abbildung 6 soll die Nachvollziehbarkeit des durchgeführten Tests erleichtert werden:



Abbildung 6: Messvorrichtung
Back-Check-Test (Rieder, 2011)

Der Physical Work Capacity (PWC) - Test ist ein standardisierter Stufenbelastungs- bzw. Ausdauer-Test auf dem Fahrradergometer, bei dem die erbrachte Leistung in Watt bei einer vorgegebenen Herzfrequenz ermittelt wird. Im Speziellen ist zur optimalen Bestimmung der individuellen ausdauernden Leistungsfähigkeit des Probanden in dieser Studie der PWC 130 - Test angewandt worden, welcher vorrangig bei Probanden ab einem Alter von 50 Jahren Anwendung findet (Stemper, 1988). Bei diesem Test wird die Leistung bei einer Herzfrequenz von 130 Schlägen pro Minute gemessen.

Die Herzfrequenz wird während des Trainings durch Sensoren gemessen, die sich an den Lenker-Haltegriffen des Fahrradergometers befinden. Wurde die Ziel-Herzfrequenz von 130 Schlägen pro Minute nicht erreicht, so ist diejenige Herzfrequenz und Belastungsstufe als Messwertergebnis verwendet worden, die als maximale Herzfrequenz bzw. höchste Leistungsstufe während des Ergometer-Tests erreicht wurde.

Der Proband beginnt mit einem voreingestellten Tretwiderstand von 50 Watt (Stufe 1) auf dem Fahrradergometer zu trainieren. Nach zwei Minuten der Trainingsbelastung wird der Widerstand beim Treten um 25 Watt gesteigert (Stufe 2). Bevor auf das nächsthöhere Widerstandsniveau gewechselt wird, wird die erreichte Herzfrequenz der Stufe notiert. Der Belastungstest wird nach Vollendung der Stufe abgebrochen, in der die Ziel-Herzfrequenz von 130 erreicht wurde. Zu den weiteren Abbruchkriterien des Testes gehören körperliches Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, kalter Schweißausbruch und Atemnot. Für die nun folgende Minute tritt der Proband auf dem Ergometer ohne Widerstand, sodass das Ausmaß des Rückgangs der Herzfrequenz nach der Belastung bestimmt werden kann. Auch der Puls am Ende dieser 1. Minute nach Belastung sowie die beiden nächsten Werte nach der 3. und der 5. Minute nach Belastungsende wurden im

Test-Protokoll vermerkt. Um das Ergebnis des PWC-Testes als Zahlenwert zu bestimmen, wird die erreichte Leistung auf das Körpergewicht bezogen.

Eine Einordnung der erreichten Leistungswerte kann mit Tabelle 7 vorgenommen werden:

Tabelle 7: PWC 130-Test Normwerte (Stemper, 1988)

| PWC 130 Einstufung | Bewertungsnormen (Watt / kg) | | | | |
|--------------------|------------------------------|----------|-----|-----|-----|
| | - | Normwert | + | ++ | +++ |
| Männer | 1,1 | 1,5 | 1,9 | 2,4 | 2,9 |
| Frauen | 1,0 | 1,3 | 1,6 | 2 | 2,5 |

3.3.5 Kardiovaskuläre Messgrößen

Die Messung des Blutdrucks wurde nach der Riva-Rocci-Methode vorgenommen. Durch Anwendung eines elektronischen Blutdruckmessgerätes (Marshall MB85) wurde der systolische und diastolische Blutdruckwert ermittelt. Dafür wurde der Arm des sitzenden Probanden leicht angewinkelt, entspannt auf einem Tisch abgelegt und die Gummihohlmanschette um den rechten Oberarm gewickelt. Die Messung wurde nach einer Ruhepause von mindestens fünf Minuten durchgeführt.

Optimalerweise sollte die Messung des Ruhepulses unmittelbar nach dem Erwachen, vor dem Aufstehen oder nach einer länger andauernden Ruhepause erfolgen. Dies war in der praktischen Umsetzung der Studie nicht möglich. Deshalb wurde der bei der Blutdruckmessung ermittelte Tagespuls der Datenermittlung zugrunde gelegt. Der Tagespuls wird u.a. von Stress, Koffein, Tageszeit oder klimatischen Gegebenheiten beeinflusst und liegt zwischen fünf bis zehn Schlägen über dem Ruhepuls. Daher wurde der zu ermittelnde Ruhepuls der Probanden so ermittelt: Gemessener Tagespuls - fünf Schläge = Ruhepuls (Renz-Polster und Krautzig, 2008).

3.3.6 SF12-Fragebogen

Der SF12-Fragebogen ist im Rahmen der Studie genutzt worden, um standardisierte Angaben über das psychische und physische Wohlbefinden der Probanden zu Beginn und am Ende des zwölfwöchigen Trainings erheben zu können. Der SF12-Fragebogen stellt die Kurzform des SF36-Fragebogens mit lediglich zwölf Items aus diesem dar. Mit Item ist in diesem Zusammenhang eines von mehreren Untermerkmalen gemeint, die in den jeweiligen Themengebieten erfragt werden. Der Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dient der Erfassung von Therapieerfolgen mittels subjektiver Einschätzung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es kann als Ergebnis sowohl im physischen als auch im mentalen Score ein Punktwert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Der SF36 enthält acht Dimensionen, in denen die Bewertung der Gesundheitstendenz mit 36 Items erfolgt. Der SF12 enthält folgende Items aus dem SF36 (Anzahl Items im SF12 von Anzahl im SF36) (Radoschewski und Bellach, 1999):

- körperliche Funktionsfähigkeit: 2 von 10 Items

- körperliche Rollenfunktion: 2 von 4 Items
- Schmerz: 1 von 2 Items
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung : 1 von 5 Items
- Vitalität: 1 von 4 Items
- soziale Funktionsfähigkeit: 1 von 2 Items
- emotionale Rollenfunktion: 2 von 3 Items
- psychisches Wohlbefinden: 2 von 5 Items

3.4 Statistische Analysen

In der deskriptiven Statistik (dargestellt in Tabelle 8) wurden für die verschiedenen Parameter Mittelwerte mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall sowie p-Werte für den Vergleich von Beginn zu sechs bzw. zwölf Wochen Training berechnet. Die Normalverteilung der AGE-Werte in der getesteten Population wurde mittels Quantil-Quantil (QQ)-Plot in Excel visuell überprüft (Abbildung 7). Die Gerade steht für eine ideale Standard-Normalverteilung. Die Beobachtungswerte liegen in etwa auf der Geraden, daher ist davon auszugehen, dass die AGE-Werte normalverteilt sind. In diesem Fall liefert die Steigung der Geraden einen Schätzwert für die Standardabweichung und der Achsenabschnitt auf der y-Achse einen Schätzwert für den Mittelwert (Philipowski, 2010). Auf der Abszissen-Achse sind die Normal-Quantilen von -3 bis +3 und auf der Ordinaten-Achse die AGE-Werte von 1,0 bis 3,5 aufgetragen.

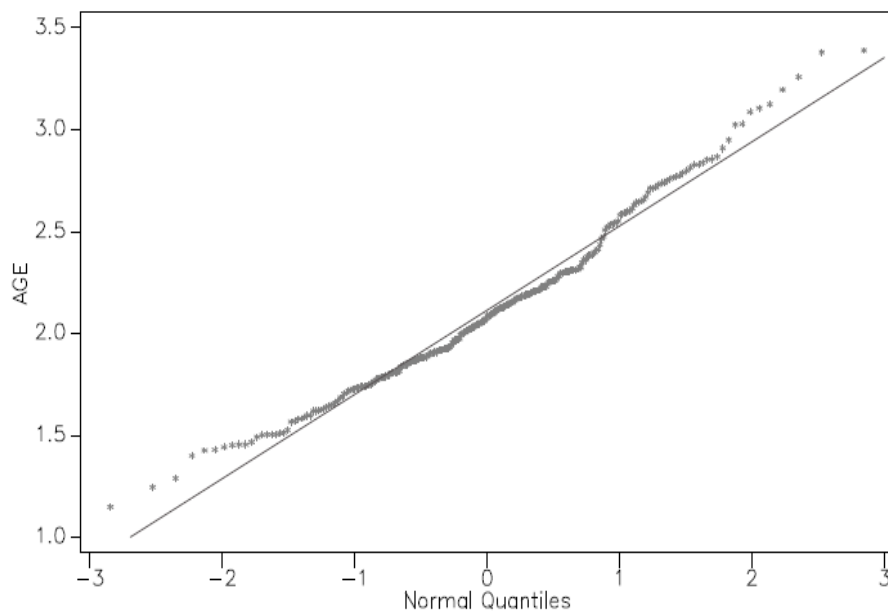


Abbildung 7: QQ-Plot (graue Sterne = Beobachtungswerte)

Wie bereits erwähnt, wurden in der Studie für jeden Probanden drei aufeinanderfolgende Messzeitpunkte mit gleichlangen Zeitintervallen erhoben. Um diesem Charakter gerecht zu

werden, wurden gemischte Modelle mit einem festen Zeiteffekt und Messwert-Wiederholung genutzt. Außerdem wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix der Berechnung zugrunde gelegt. Zum statistischen Vergleich wurden für Parameter mit nur zwei Messzeitpunkten (Back-Check-, PWC 130-Test und SF12-Fragebogen) ein verbundener t-Test genutzt.

In einer weiteren Analyse wurden Querschnittsassoziationen des AGE-Wertes mit verschiedenen Einflussparametern untersucht. Hierfür wurden ebenfalls gemischte Modelle genutzt und die Messwertwiederholung als fester Effekt mit einbezogen. Bei diesen wurde für Alter und Geschlecht adjustiert, um ein mögliches Confounding zu reduzieren. Die geschätzten Assoziationen sind demnach unabhängig vom Messzeitpunkt. Innerhalb der Messzeitpunkte wurde die Assoziation und Korrelation von AGE, Alter und Geschlecht untersucht. Als Effektmaß wurde R^2 zur Bemessung der Korrelation einbezogen. Eine Regressionsanalyse verfolgte das Ziel, eine Beziehung zwischen einer abhängigen (AGE-Wert) und einer unabhängigen Variablen (zu Beginn) festzustellen (Weiß, 2010). Es wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ angenommen. Als Effektschätzer wurden die entsprechenden Effektschätzer mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Zur statistischen Auswertung ist die SPSS-Software Version 20 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet worden.

4 Ergebnisse

Im dritten Hauptkapitel soll zunächst allgemein auf die Veränderungen der Gesundheitsparameter eingegangen werden. Dann wird der Fokus auf die AGEs gerichtet.

4.1 Veränderungen der Gesundheitsparameter

In Tabelle 8 sind die verschiedenen Parameter mit dem Mittelwert, dem 95%-Konfidenzintervall zu Beginn und nach sechs bzw. zwölf Wochen Training sowie dem p-Wert für den Vergleich zwischen Beginn zu sechs bzw. zwölf Wochen Training dargestellt. Auf die genaue Problematik im Zusammenhang mit dem Zwölf-Wochen-Messzeitpunkt wird in der Diskussion noch genauer eingegangen.

Über das gesamte Probandenkollektiv fiel die AGE-Autofluoreszenz von 2,14 (95%KI: 2,05-2,23) nach sechswöchigem Training auf 2,07 (95%KI: 1,98-2,15; $p=0,014$) ab, kehrte jedoch nach insgesamt zwölf Wochen Sport mit 2,13 (95%KI: 2,05-2,21; $p=0,649$) in etwa auf das Ausgangsniveau zurück. Bei Frauen und Männern kam es nach sechs Wochen Training analog dazu zu einem Abfall der AGE-Werte in der Haut und über den gesamten Trainingszeitraum stieg die Autofluoreszenz wieder an, erreichte die Ausgangswerte jedoch nicht. Nur bei den Frauen war nach sechs Wochen die Abnahme mit $p=0,046$ signifikant. Der THI blieb bei beiden Geschlechtern in etwa konstant. Bei der Handkraft kam es von einem Startwert von 383,6 N

(95%KI: 356,1 N-411,1 N) ausgehend trotz sechswöchigen Training zu einem leichten Abfall der Kraftwerte, die sich dann bis zum Trainingsende nach insgesamt zwölf Wochen auf diesem niedrigeren Niveau bei 368 N (95%KI: 343,8 N-393,6 N; $p=0,011$) hielten. Die Haltezeit hingegen nahm im gesamten Trainingszeitraum konstant von 38,5 s (95%KI: 34,6 s-42,5 s) auf 44,8 s (95%KI: 39 s-50,7 s; $p=0,015$) zu. Sowohl der systolische (Start-Wert: 140,7 mm Hg (95%KI: 136,3 mm Hg-145 mm Hg) als auch der diastolische Blutdruck (Start-Wert: 84,2 mm Hg (95%KI: 82 mm Hg-86,5 mm Hg) sind nach sechs Wochen Training leicht abgesunken und diese sanken dann die weiteren sechs Wochen bis Trainingsende noch weiter 136,7 mm Hg (95%KI: 132,8 mm Hg-140,6 mm Hg; systolischer Wert; $p=0,003$) bzw. 81 mm Hg (95%KI: 78,7 mm Hg-83,3 mm Hg; diastolischer Wert; $p<0,001$), der Effekt ist aber nur sehr gering gewesen. Ähnlich haben sich die Pulswerte verhalten. Nach sechs Wochen sind diese leicht abgefallen, um dann nach weiteren sechs Wochen konstant auf diesem Niveau zu bleiben, jedoch ohne Signifikanz mit $p=0,065$. Die Kraftwerte des Backcheck-Tests nahmen für die Muskelgruppen Brust, unterer und oberer Rücken über den zwölfwöchigen Trainingszeitraum mit $p<0,001$ signifikant zu. Auch das Ergebnis des PWC-Tests stieg nach zwölf Wochen Sport gegenüber dem Ausgangswert signifikant von 1,5 (95%KI: 1,4-1,6) auf 1,8 (95%KI: 1,7-1,9) an. Außerdem war ein leichter Abfall des Körpergewichtes von 76,7 kg (95%KI: 73,7 kg-79,7 kg) auf 75,8 kg (95%KI: 72,9 kg-78,8 kg) über den Trainingszeitraum erkennbar, jedoch war die Gewichtsabnahme nur nach sechs Wochen mit $p=0,011$ signifikant, nach zwölf Wochen mit $p=0,051$ nicht mehr. Der BMI hat über den gesamten Trainingszeitraum nur sehr geringfügig von 26,8 kg/m² (95%KI: 25,8 kg/m²-27,7 kg/m²) auf 26,5 kg/m² (95%KI: 25,6 kg/m²-27,4 kg/m²) aber mit $p<0,001$ abgenommen. Auch der Körperfett-Anteil der Probanden nahm über zwölf Wochen mit $p=0,019$ leicht ab. Im SF12-Fragebogen war sowohl im mentalen von 52,4 (95%KI: 50,7-54) auf 54,4 (95%KI: 52,9-56) mit $p=0,01$ als auch im physischen Bereich von 49,1 (95%KI: 47,4-50,8) auf 50,9 (95%KI: 49,4-52,4) mit $p=0,008$ eine Zunahme des Scores zu sehen.

Tabelle 8: Gesundheitsparameter über dem Gesamt-Trainingszeitraum

| Parameter [Einheit] | MW (95%KI) Start | MW (95%KI) 6 Wochen | p-Wert * | MW (95%KI) 12 Wochen | p-Wert * |
|--|------------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|
| AGE gesamt [rel. Einheiten] | 2,14 (2,06-2,23) | 2,07 (1,99-2,16) | 0,014 | 2,13 (2,05-2,21) | 0,649 |
| AGE männlich [rel. Einheiten] | 2,24 (2,12-2,36) | 2,2 (2,05-2,35) | 0,152 | 2,23 (2,08-2,38) | 0,466 |
| AGE weiblich [rel. Einheiten] | 2,04 (1,94-2,13) | 1,99 (1,89-2,09) | 0,046 | 2,06 (1,97-2,16) | 0,962 |
| THI männlich | 0,95 (0,93-0,97) | 0,95 (0,93-0,97) | 0,937 | 0,94 (0,92-0,96) | 0,383 |
| THI weiblich | 0,88 (0,86-0,9) | 0,87 (0,85-0,89) | 0,158 | 0,88 (0,86-0,9) | 0,663 |
| Handkraft [Newton] | 383,1 (357,1-408,9) | 370,2 (344,3-396,1) | 0,026 | 368,71 (342,8-394,6) | 0,011 |
| Haltezeit [Sekunden] | 38,4 (33,6-43,3) | 40,1 (35,2-44,9) | 0,535 | 44,8 (40-49,7) | 0,015 |
| RR systolisch [mm Hg] | 141 (137-145,1) | 136,6 (132,5-140,6) | 0,004 | 136,5 (132,5-140,6) | 0,003 |
| RR diastolisch [mm Hg] | 84,3 (82,1-86,5) | 80,9 (78,6-83,1) | <0,001 | 80,9 (78,7-83,1) | <0,001 |
| Puls [Schläge/min] | 77,8 (75,4-80,3) | 75,5 (73-77,9) | 0,059 | 75,5 (73,1-78) | 0,065 |
| Back-Check [Newton] | | | | | |
| Bauch | 34 (30,3-37,8) | - | - | 37,3 (33,4-41,1) | 0,104 |
| Rücken unten | 43,8 (40,2-47,3) | - | - | 49,4 (45,8-53) | <0,001 |
| Brust | 76 (70,8-81,3) | - | - | 83,8 (78,5-89,1) | <0,001 |
| Rücken oben | 59,7 (54,9-64,6) | - | - | 64,3 (59,3-69,3) | <0,001 |
| PWC [Watt/kg] | 1,5 (1,4-1,6) | - | - | 1,8 (1,7-1,9) | <0,001 |
| Körpergewicht [kg] | 76,8 (73,8-79,8) | 76 (73-78,9) | 0,011 | 76,2 (73,2-79,1) | 0,051 |
| BMI [kg/m ²] | 26,8 (25,9-27,8) | 26,6 (25,7-27,6) | 0,013 | 26,6 (25,6-27,5) | <0,001 |
| Körperfett [Prozent] | 30,3 (28,5-32,2) | 30,1 (28,3-31,9) | 0,254 | 29,8 (28-31,7) | 0,019 |
| SF12 mental [rel. Einheiten] | 52,4 (50,7-54) | - | - | 54,4 (52,9-56) | 0,010 |
| SF12 physisch [rel. Einheiten] | 49,1 (47,4-50,8) | - | - | 50,9 (49,4-52,4) | 0,008 |

* = Start - 6 Wochen, ** = Start - 12Wochen

In den nachfolgenden Kapiteln wird detaillierter auf die Änderung des AGE-Wertes im Verlauf der Studie sowie auf den Trainingsgruppeneffekt eingegangen. In einer zweiten Analyse wird die Querschnittsassoziation der anthropometrischen Variablen mit den AGEs untersucht.

4.2 AGE-Veränderung über den zwölfwöchigen Trainingszeitraum

4.2.1 Trainingsgruppen

Tabelle 9 stellt die AGE-Werte der unterschiedlichen Trainingsgruppen über den Trainingszeitraum dar. Alle p-Werte der vier Gruppen in der Start - Sechs Wochen- bzw. Start - Zwölf Wochen-Vergleiche sind allerdings nicht signifikant. Gruppe 1 hat zu Beginn einen Mittelwert von 2,05 (95%KI: 1,88 – 2,22). Nach sechs Wochen fiel der durchschnittliche AGE-Wert mit $p=0,064$ auf 1,95 (95%KI: 1,78 – 2,12). Zum letzten Messzeitpunkt stieg dieser wieder mit $p=0,777$ auf 2,03 (95%KI: 1,86 - 2,20) an. Gruppe 2 startet im Durchschnitt mit einem AGE-Wert von 2,18 (95%KI: 2,01 - 2,35). Dieser Wert verringerte sich nach sechs Wochen mit $p=0,136$ auf 2,09 (95%KI: 1,92 - 2,26), was dem größten Abfall innerhalb der untersuchten Trainingsgruppen entspricht. Nach zwölf Wochen lag der Mittelwert wiederum bei 2,17 (95%KI: 1,99 - 2,34). Zu Anfang der Studie betrug der Mittelwert des AGE-Wertes bei Gruppe 3 2,20 (95%KI: 2,03 - 2,36). Dies war somit der geschätzte Ausgangs-Mittelwert im Vergleich zu den anderen Trainingsgruppen. Nach sechs Wochen lag er dann bei 2,16 (95%KI: 2,0 – 2,33) und nach den gesamten zwölf Wochen stieg der AGE-Wert mit $p=0,670$ auf 2,23 (95%KI: 2,06 - 2,40). Bei Gruppe 4 wurde der Ausgangs-AGE-Wert mit 2,15 (95%KI: 1,98 - 2,32) errechnet. Nach sechs Wochen ergab sich ein Abfall des Mittelwertes mit $p=0,132$ auf 2,09 (95%KI: 1,92 – 2,25), welcher nach insgesamt zwölf Wochen des Trainings mit $p=0,124$ bei 2,09 (95%KI: 1,92 – 2,25) konstant blieb. Gruppe 4 ist damit die einzige der vier Gruppen, bei der es zwischen den Auswertungs-Zeitpunkten sechs bzw. zwölf Wochen nicht wieder zu einem Anstieg der AGE-Mittelwerte kam.

Tabelle 9: AGE-Werte der Trainingsgruppen

| | Start | 6 Wochen | p-Wert* | 12 Wochen | p-Wert** |
|-----------------------------|------------------|------------------|---------|------------------|----------|
| Gruppe 1 (95%KI) | 2,05 (1,88-2,22) | 1,95 (1,78-2,12) | 0,064 | 2,03 (1,86-2,20) | 0,777 |
| Gruppe 2 (95%KI) | 2,18 (2,01-2,35) | 2,09 (1,92-2,26) | 0,136 | 2,17 (1,99-2,34) | 0,875 |
| Gruppe 3 (95% KI) | 2,20 (2,03-2,36) | 2,16 (2,0-2,33) | 0,652 | 2,23 (2,06-2,40) | 0,670 |
| Gruppe 4 (95%KI) | 2,15 (1,98-2,32) | 2,09 (1,92-2,25) | 0,132 | 2,09 (1,92-2,25) | 0,124 |

* = Start – 6 Wochen, ** = Start – 12 Wochen

Außerdem fällt auf, dass die Abnahme der AGE-Werte bei Gruppe 4 über zwölf Wochen Beobachtungszeit am stärksten ausgeprägt war. Des Weiteren ist bei der Betrachtung der vier

Gruppen auffällig, dass bei Gruppe 3 die Mittelwerte über den gesamten Messzeitraum immer die größten Werte erzielten. Dazu im Gegensatz zeigt Gruppe 1 über alle Messzeitpunkte die geringsten Werte aller Gruppen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse in den vier Untergruppen nicht signifikant gewesen sind.

Abbildung 8 stellt den Zusammenhang zwischen der Trainingsgruppe und dem zeitlichem Verlauf der AGE-Werte über die zwölf Wochen dar:

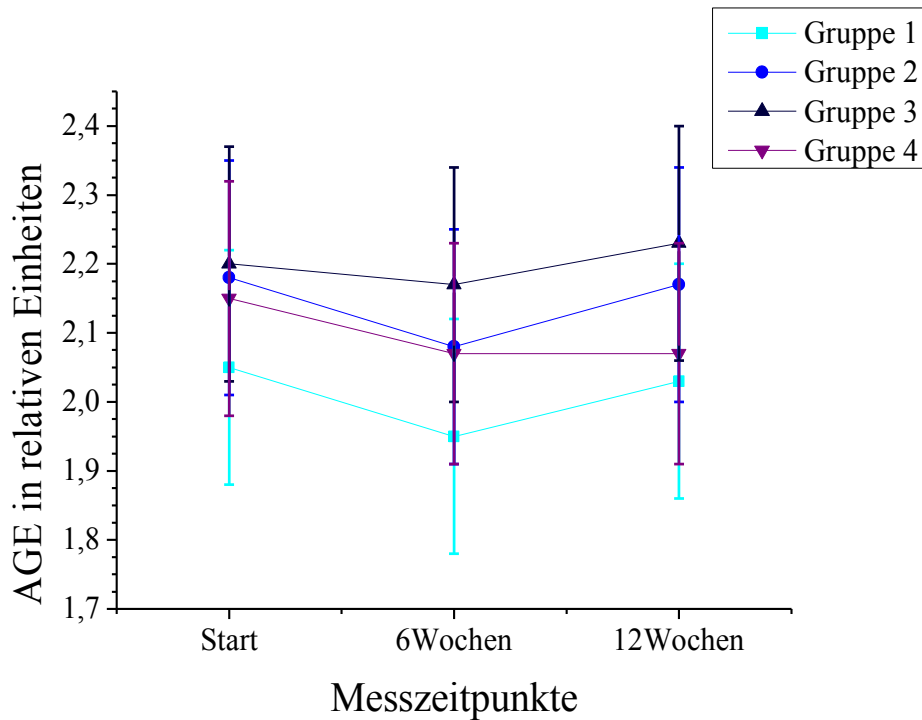


Abbildung 8: AGE (mit 95%KI) nach Messzeitpunkten und Trainingsgruppen

Für den Verlauf der AGE-Werte der verschiedenen Trainingsgruppen konnten keine Unterschiede über den Trainingszeitraum nachgewiesen werden. Es wurde festgestellt, dass sich signifikante Ungleichheiten im Altersdurchschnitt der Trainingsgruppen zeigten, welches durch nicht komplette Randomisierung in der Zuteilung der Studienteilnehmer zu den vier Trainingsgruppen erklärt werden kann. In Tabelle 10 kann man den Altersdurchschnitt der einzelnen Trainingsgruppen nachvollziehen.

Tabelle 10: Mittelwert Alter in den Trainingsgruppen

| Trainingsgruppe | Mittelwert Alter (95% KI) |
|-----------------|---------------------------|
| 1 | 55,2 (50,0 – 58,4) |
| 2 | 55,5 (50,5 – 60,2) |
| 3 | 50,1 (43,9 – 56,3) |
| 4 | 54,7 (50,0 – 59,4) |

p für Gruppenunterschiede = 0,027

In Tabelle 9 und 10 erkennt man, dass die Trainingsgruppe 3 den jüngsten Altersdurchschnitt besitzt, aber über die drei Messzeitpunkte die höchsten AGE-Werte.

4.2.2 Probanden kleiner und gleich/größer 55 Jahre

Tabelle 11: AGE-Werte (mit 95%KI) mit Altersklassifizierung

| Messzeitpunkt | Start | 6 Wochen | p-Wert* | 12 Wochen | p-Wert** |
|---------------|-----------------------|-----------------------|---------|-----------------------|----------|
| < 55Jahre | 1,96 (1,84 – 2,07) | 1,88 (1,76 – 1,99) | 0,32 | 1,99 (1,87 – 2,10) | 0,73 |
| ≥ 55 Jahre | 2,29 (2,19 – 2,40) | 2,24 (2,13 – 2,34) | 0,46 | 2,25 (2,14 – 2,35) | 0,53 |

* Start – 6 Wochen, ** Start – 12 Wochen

Anhand Tabelle 11 ist erkennbar, dass bei einer Einteilung des Probandenkollektivs in junge (< 55Jahre) und alte (≥ 55Jahre) Probanden kein signifikanter Unterschied im Verlauf der AGE-Werte besteht.

Tabelle 12: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Alter unter 55 und Trainingsgruppe (TG)

| Messzeitpunkt | TG 1 | TG 2 | TG 3 | TG 4 |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Start | 1,93 (1,73 – 2,13) | 1,91 (1,66 – 2,17) | 2,01 (1,82 – 2,21) | 1,96 (1,74 – 2,18) |
| 6 Wochen | 1,85 (1,65 – 2,05) | 1,86 (1,61 – 2,12) | 1,84 (1,64 – 2,03) | 1,99 (1,77 – 2,21) |
| 12 Wochen | 1,99 (1,79 – 2,19) | 2,0(1,74 – 2,26) | 2,08 (1,88 – 2,27) | 1,89 (1,67 – 2,11) |

Da die zentrale Fragestellung darin bestand, ob sich eine Interaktion zwischen Alter und Trainingsgruppe finden lässt, sind in der folgenden Analyse beide Variablen mit eingeflossen. Allerdings ist dann anzumerken, dass die Gruppengröße sehr klein wird und es damit schwierig wird, statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Abbildung 9 und Tabelle 12 zeigen den zeitlichen Verlauf der AGE-Werte bei den unter 55-Jährigen. Diese fallen in der Trainingsgruppe 1, 2 und 3 zum Messzeitpunkt sechs Wochen ab, um dann zum Messzeitpunkt zwölf Wochen sogar über den Ausgangswert anzusteigen. Nur bei Gruppe 4 sieht der Verlauf der AGE-Werte genau entgegengesetzt aus. Zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 steigen die AGE-Werte an und zwischen Messzeitpunkt 2 und 3 fallen die Werte ab, in diesem Fall sogar unter den Ausgangswert. Die Teilnehmer der Gruppe 3 haben im Mittel zu allen Messzeitpunkten die höchsten AGE-Werte in der Haut.

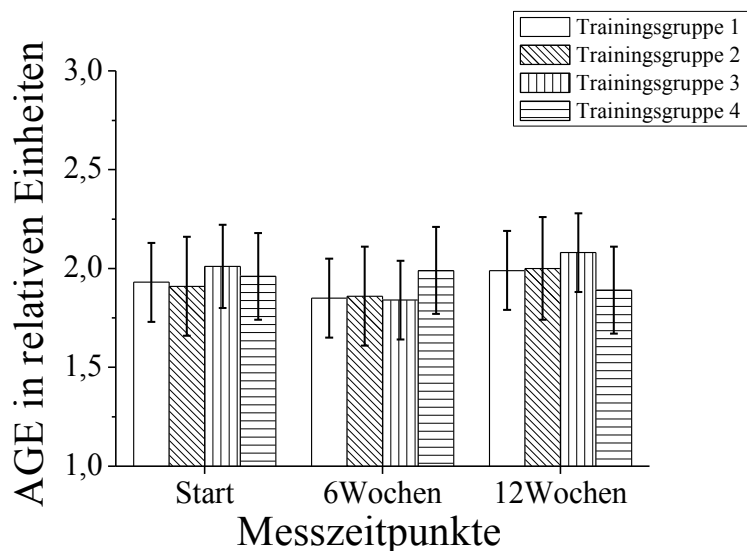


Abbildung 9: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Trainingsgruppen und Alter unter 55 Jahre

Tabelle 13: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Alter über 55 und Trainingsgruppe (TG)

| Messzeitpunkt | TG 1 | TG 2 | TG 3 | TG 4 |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Start | 2,18 (1,95 – 2,41) | 2,32 (2,12 – 2,51) | 2,45 (2,21 – 2,69) | 2,31 (2,1 – 2,52) |
| 6 Wochen | 2,07 (1,84 – 2,3) | 2,21 (2,01 – 2,41) | 2,65 (2,40 – 2,89) | 2,16 (1,95 – 2,37) |
| 12 Wochen | 2,08 (1,85 – 2,31) | 2,26 (2,06 – 2,45) | 2,44 (2,20 – 2,68) | 2,25 (2,04 – 2,46) |

Betrachtet man hingegen Abbildung 10 und Tabelle 13, dann sinken die AGE-Werte der über 55-Jährigen in der Trainingsgruppe 1, 2 und 4 nach sechs Wochen, um dann nach zwölf Wochen wieder anzusteigen. Jedoch bleiben sie bei den älteren Probanden unter dem Ausgangswert. Hier ist nun bei Gruppe 4 der Verlauf der AGE-Werte entgegengesetzt. Zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 steigen die AGE-Werte an und zwischen Messzeitpunkt 2 und 3 fallen die Werte wieder auf den Ausgangswert ab. Auch hier haben die Teilnehmer der Gruppe 3 im Mittel der drei Messzeitpunkte die höchsten Haut-AGE-Werte.

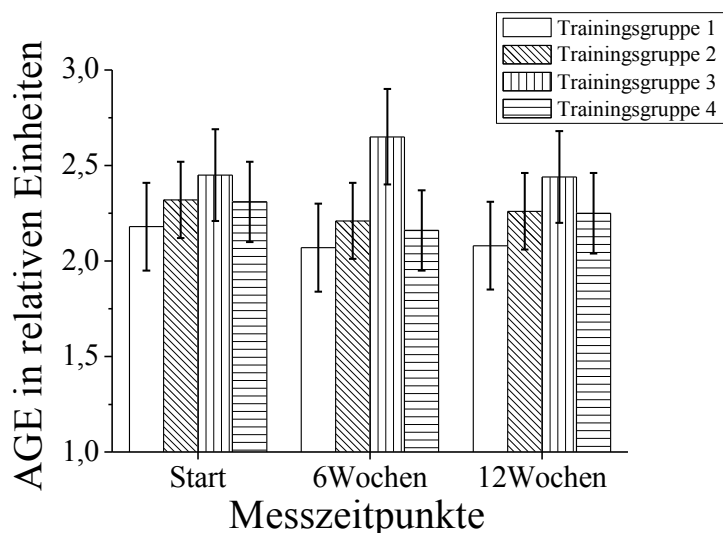


Abbildung 10: AGE-Werte (mit 95%KI) nach Trainingsgruppen und Alter über 55 Jahre

4.2.3 Gesamtes Probandenkollektiv

Tabelle 14: AGE-Werte und Messzeitpunkte über alle Trainingsgruppen

| Messzeitpunkt | Start | 6 Wochen | p-Wert* | 12 Wochen | p-Wert** |
|---------------|-------------|-------------|---------|-------------|----------|
| AGE-Wert | 2,14 | 2,07 | 0,045 | 2,13 | 0,649 |
| (95%-KI) | (2,06-2,23) | (1,99-2,16) | | (2,05-2,21) | |

* Start – 6 Wochen, ** Start – 12 Wochen

In Tabelle 14 ist der Verlauf der AGE-Werte in der Haut im gesamten Probandenkollektiv unabhängig von der Trainingsgruppe beschrieben. Zum Startzeitpunkt hat der Mittelwert der AGE-Werte über alle Trainingsgruppen bei 2,14 (95%KI: 2,06 - 2,23) gelegen. Nach sechs Wochen Training ist es zu einem signifikanten Abfall der AGEs auf im Mittel 2,07 (95%KI: 1,99 - 2,16) mit $p=0,045$ gekommen. Über den gesamten Trainingszeitraum von zwölf Wochen kam es wieder zu einem Anstieg der AGE-Werte auf nahezu den Start-Mittelwert von 2,13 (95%KI: 2,05 – 2,21) mit $p=0,649$.

Tabelle 15: Schätzer der AGE-Veränderung über Probandenkollektiv

| Messzeitpunkt | Differenzschätzer (95%-KI) |
|---------------|-----------------------------|
| 1 vs. 2 | -0,07 (-0,13-(-0,01)) |
| 1 vs. 3 | -0,01 (-0,07-0,04) |

Vergleicht man die Messwerte über alle Trainingsgruppen (Tabelle 15) von Messzeitpunkt 1 mit dem von Messzeitpunkt 2, so ergibt sich eine geschätzte Differenz zwischen Zeitpunkt 1 und 2 von -0,07 (95%KI: -0,13 -(-0,01)). Es zeigt sich also eine signifikante Abnahme der AGEs innerhalb der ersten sechs Wochen. Stellt man aber die gemessenen AGE-Werte von

Messzeitpunkt 1 mit dem Messzeitpunkt 3 gegenüber, so ergibt sich eine berechnete Differenz von -0,01 (95% KI: -0,07 - 0,04). Über den gesamten Trainingszeitraum zeigt sich also ein deutlich schwächerer Effekt als nach sechs Wochen.

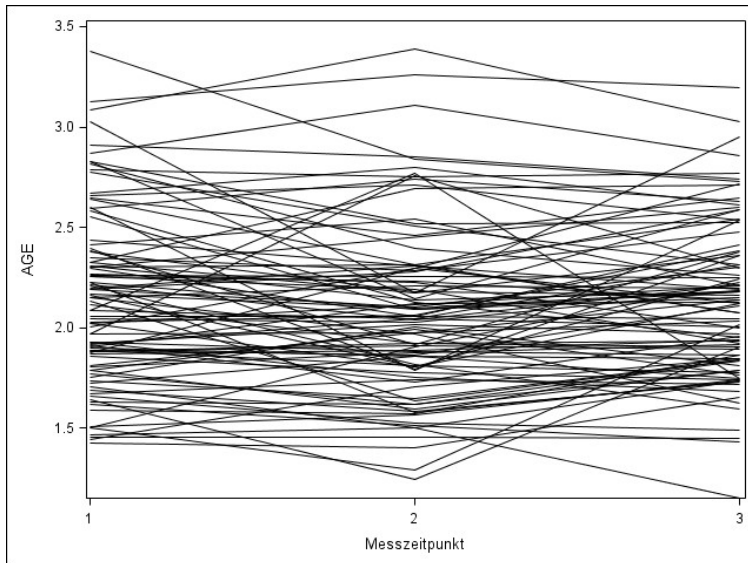


Abbildung 11: Verlauf der AGE-Werte der einzelnen Probanden (Spaghetti-Plot)

Anhand des in Abbildung 11 dargestellten Spaghetti-Plots kann man erkennen, dass der Abfall der AGE-Werte zwischen Messzeitpunkt Start und sechs Wochen durch einen Teil der Probanden zustande kam, bei denen die Werte dann aber zum Messzeitpunkt zwölf Wochen wieder angestiegen sind. Bei einem Großteil der Probanden ist der AGE-Wert in der Haut über den gesamten Trainingszeitraum nahezu konstant geblieben.

4.3 AGEs und verschiedene klinische Parameter

4.3.1 Geschlecht

Tabelle 16: Differenzschätzer Geschlecht

| Parameter | männlich (m) | weiblich (w) | Vergleich: m vs. w | p-Wert m vs. w |
|-----------------------------|---------------|--------------|--------------------|----------------|
| AGE nicht adjustiert | 2,24 | 2,04 | -0,2 | 0,012 |
| (95%KI) | (2,12-2,36) | (1,94-2,13) | (-0,36-(-0,05)) | |
| AGE adjustiert nach | 2,21 | 2,1 | -0,11 | 0,2 |
| Alter (95%KI) | (2,08 - 2,33) | (2 - 2,2) | (-0,27 - 0,06) | |

Vergleicht man die AGE-Werte zwischen beiden Geschlechtern (Tabelle 16) zum Startzeitpunkt, so zeigt sich beim männlichen Geschlecht ein durchschnittlicher AGE-Wert von 2,24 (95%KI: 2,12 – 2,36) und beim weiblichen von 2,04 (95%KI: 1,94 - 2,13). Der sich aus diesen Werten ergebende Differenzschätzer liegt bei -0,2 (-0,36-(-0,05); p=0,012). Das durchschnittliche Alter

der Frauen betrug 51,4 (95%KI: 48 – 54,8) Jahre und das der Männer 57,1 (95%KI: 54,1 – 60) Jahre mit $p=0,02$. Bezieht man allerdings das Alter in die Geschlechtsanalyse mit ein, so verschwindet der signifikante Unterschied des AGE-Wertes zwischen Männern und Frauen. Männer besitzen dann einen durchschnittlichen geschätzten AGE-Wert von 2,21 (95%KI: 2,08 – 2,33) und Frauen von 2,1 (95%KI: 2 – 2,2) mit einem Differenzschätzer von -0,11 (-0,27 – 0,06; $p=0,2$).

4.3.2 Gesundheitsparameter

Mit Tabelle 17 sollen verschiedene zeitvariante Parameter, die Einfluss auf den AGE-Wert haben können, demonstriert werden.

Tabelle 17: Zusammenhang AGE und Gesundheitsparameter zum Startzeitpunkt

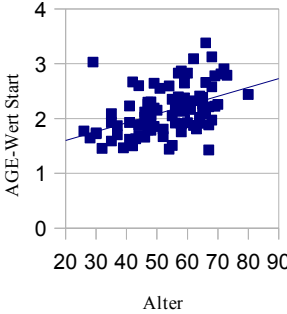
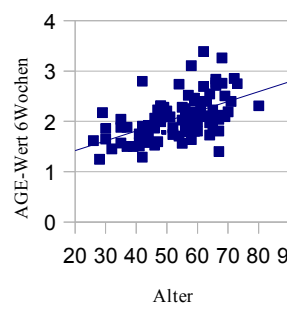
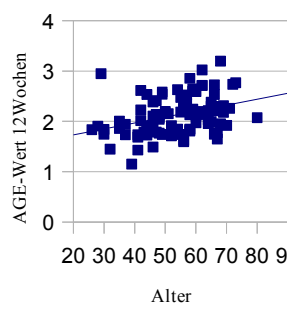
| Parameter | AGE nicht adjustiert (95%KI) | p-Wert | AGE adjustiert nach Alter und Geschlecht (95%KI) | p-Wert |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------|--|--------|
| Alter | 0,02 (0,01-0,023) | <0,001 | - | - |
| BMI | 0,01 (-0,01-0,02) | 0,589 | 0,005 (-0,01-0,02) | 0,620 |
| THI | 0,074 (0,18-1,29) | 0,009 | 0,046 (-0,11-1,02) | 0,111 |
| KF | -0,01 (-0,01-0,03) | 0,218 | -0,002 (-0,01-0,01) | 0,411 |
| PWC-Test | 0,02 (-0,16-0,21) | 0,685 | 0,03 (-0,15-0,2) | 0,787 |
| Raucher (n = 10) | 1,96 (1,71-2,20) | 0,311 | 2,12 (2,05-2,2) | 0,657 |
| Nichtraucher (n = 85) | 2,13 (2,05-2,22) | | 2,15 (1,93-2,37) | |
| Stressbelastung 1 gering | 2,31 (2,19-2,43) | <0,001 | 2,2 (2,1-2,35) | 0,143 |
| Stressbelastung 2 mittel | 2,01 (1,82-2,19) | | 2,05 (1,95-2,15) | |
| Stressbelastung 3 stark | 2,00 (1,89-2,11) | | 2,15 (1,97-2,32) | |

Betrachtet man den Einfluss des Alters auf die AGEs, so ergibt sich ein Effektschätzer von 0,02, d.h. mit jedem Lebensjahr steigt in dem hier betrachteten Kollektiv der AGE-Wert um 0,02 (95%KI: 0,01 – 0,023). Der Effektschätzer des BMI zeigt mit einem Wert von 0,01 (95%KI: -0,01 – 0,02) eine nicht signifikante Beziehung zwischen BMI und AGE an. Nach Adjustierung fällt der Schätzer auf 0,005 (95%KI: -0,01 - 0,02). Steigt der THI um 0,1, so wurde eine Zunahme des AGE um 0,074 (95%KI: 0,018 – 0,12) in der univariaten Regressionsanalyse geschätzt. Bezieht man in die Berechnung allerdings Alter und Geschlecht der Probanden mit ein, liegt der Schätzer nur noch bei 0,046 (95%KI: -0,11 - 1,02). Dies bedeutet, dass auch hier

kein Zusammenhang zwischen THI und AGEs zu finden ist und die univariate Analyse durch den Alterseffekt verzerrt sein kann. Auch bei der Betrachtung des Körperfett-Anteils zeigt sich sowohl ohne als auch mit Adjustierung kein Zusammenhang mit dem AGE-Wert. Der Schätzer liegt dabei ohne Adjustierung bei -0,01 (95%KI: -0,01 - 0,03) und mit Adjustierung bei -0,002 (95%KI: -0,01 - 0,01). Auch beim PWC-Test ergeben sich sowohl für die nicht adjustierten als auch für die adjustierten Schätzer nicht-signifikante Werte. Der Effektschätzer liegt nicht adjustiert bei 0,02 (95%KI: -0,16 - 0,21), adjustiert ist er bei 0,03 (95%KI: -0,15 - 0,2) anzusetzen. Betrachtet man den Raucherstatus der Probanden, so ergibt sich nicht adjustiert ein geschätzter Mittelwert für Raucher von 1,96 (95%KI: 1,71 - 2,20) und für Nichtraucher von 2,13 (95%KI: 2,05 - 2,22). Nimmt man noch die Adjustierung nach Alter und Geschlecht vor, so ergibt sich für Raucher ein Mittelwert in der Höhe von 2,12 (95%KI: 2,05 - 2,2) und für Nichtraucher mit einem Wert von 2,15 (95%KI: 1,93 - 2,37). Die Mittelwertdifferenz zwischen Rauchern und Nichtrauchern wurde ohne Adjustierung auf einen Wert von -0,18 (95%KI: -0,44 - 0,08) und für die adjustierten Werte 0,023 (95%KI: -0,2 - 0,26) geschätzt. Zunächst fallen die für Raucher leicht niedrigeren AGE-Werte sowohl mit als auch ohne Adjustierung auf, diese stellen sich aber bei näherer Betrachtung nicht als statistisch signifikant heraus. Als letzten Punkt in dieser Tabelle soll noch die Stressbelastung der Probanden analysiert werden. Die Untersuchung des Parameters Stress zeigt, dass Personen mit wenig Stress einen Erwartungswert von 2,31 (95%KI: 2,19 - 2,43), Personen mit mittlerer Belastung einen von 2,01 (95%KI: 1,82 - 2,19) und stark gestresste Probanden einen Mittelwert von 2,00 (95%KI: 1,89 - 2,11) haben. Adjustiert man das Modell wiederum für Alter und Geschlecht, so verringert sich der Effektschätzer für Stressbelastung 1 auf 2,2 (95%KI: 2,1 - 2,35). Der Effektschätzer von Stressbelastung 2 und 3 nimmt auf Werte von 2,05 (95%KI: 1,95 - 2,15) bzw. von 2,15 (95%KI: 1,97 - 2,32) zu. Zusammenfassend ist zu sagen, dass unter alleiniger Berücksichtigung des AGE-Wertes Alter, THI und die Stressbelastung eine signifikante Korrelation besitzen. Bezieht man allerdings noch Alter und Geschlecht mit in die Analyse ein, ist keine signifikante Korrelation mehr vorhanden.

Um die Beziehung zwischen Alter und AGE-Wert in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt zu untersuchen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, welche in Tabelle 18 graphisch dargestellt wird. Hier wird für jeden Messzeitpunkt der AGE-Wert in Abhängigkeit des Probandenalters dargestellt.

Tabelle 18: Regressionsanalyse AGE und Alter

| Start | | Sechs Wochen | | Zwölf Wochen | |
|---|-----|---|------|--|------|
|  | |  | |  | |
| R ² : | 0,2 | R ² : | 0,29 | R ² : | 0,13 |
| $f(\text{Alter})=0,02 \cdot \text{Alter}$ (95%KI 0,009 – 0,023) | | $f(\text{Alter})=0,02 \cdot \text{Alter}$ (95%KI 0,013 – 0,025) | | $f(\text{Alter})=0,01 \cdot \text{Alter}$ (95%KI 0,006 – 0,018) | |

Die Regressionsgerade für die Start-AGE-Werte lässt sich durch die Gleichung $f(x)=0,02x$ (95%KI 0,009 – 0,023) sowie ein R^2 von 0,2 beschreiben. Man kann also durchaus von einer deutlichen Beziehung zwischen dem AGE-Wert und Alter sprechen. Für die AGE-Werte nach sechs Wochen stellt sich die Regressionsgleichung in der Form $f(x)=0,02x$ (95%KI 0,013 – 0,025) mit einem R^2 von 0,29 dar. Bei der Messung nach zwölf Wochen hat die Regressionsgerade die Formel $f(x)=0,01x$ (95%KI 0,006 – 0,018) und ein R^2 von 0,13. Sie zeigt damit eine geringere Steigung als die beiden vorangegangenen Formeln (der Start- und Sechs-Wochen-Messung) und auch R^2 nimmt in der letzten Messung den kleinsten Wert im gesamten Zeitraum an. Alle drei Messpunkte liefern einen signifikanten Zusammenhang zwischen AGE-Wert und Alter.

4.3.3 Kardiovaskuläre Parameter

Tabelle 19: AGE und kardiovaskuläre Parameter

| Parameter | AGE nicht adjustiert (95%KI) | p-Wert | AGE nach Alter und Geschlecht adjustiert (95%KI) | p-Wert |
|---------------------------|---------------------------------|--------|---|--------|
| Puls | 0,001 (-0,002-0,001) | 0,614 | 0,002 (-0,001-0,005) | 0,475 |
| RR systolisch | 0,0051 (0,002-0,008) | 0,269 | 0,003 (-0,0007-0,006) | 0,982 |
| RR diastolisch | 0,004 (0,00001-0,008) | 0,1 | 0,003 (-0,001-0,007) | 0,295 |

Weiterhin wurde ein vorstellbarer Zusammenhang zwischen AGEs in der Haut und kardiovaskulären Parametern untersucht und in Tabelle 19 dargestellt. Im nicht adjustierten Modell lag der Effektschätzer für den Puls bei 0,001 (95%KI: -0,002 – 0,001; p=0,614). Für den systolischen Blutdruck fanden sich Werte für den Differenzschätzer von 0,0051 (95%KI: 0,002 – 0,008; p=0,269) und für den diastolischen Blutdruck ist ein Schätzer von 0,004 (95%KI: 0,00001 – 0,008; p=0,1) berechnet worden. Auch wenn das Berechnungsmodell nach Alter und Geschlecht adjustiert wird, ergeben sich keine Hinweise auf eine Korrelation. Sowohl beim Puls mit einem Differenzschätzer von 0,002 (95%KI: -0,001 – 0,005; p=0,475), als auch bei systolischem und diastolischem Blutdruck mit Effektschätzern von jeweils 0,003 (95%KI: -0,0007 – 0,006; p=0,982 bzw. 95%KI: -0,001 – 0,007; p=0,295) ist keine Signifikanz zu finden.

4.3.4 Handkraft

Tabelle 20: Handkraft und Haltezeit (mit 95%KI)

| Parameter | AGE nicht adjustiert (95%KI) | p-Wert | AGE adjustiert (95%KI) | p-Wert |
|------------------|---------------------------------|--------|--------------------------------|--------|
| Handkraft | -0,00025 (-0,00086-0,00035) | 0,485 | -0,00030 (-0,00098-0,00039) | 0,395 |
| Haltezeit | -0,00017 (-0,00164-0,001314) | 0,267 | -0,00082 (-0,00255-0,00091) | 0,351 |

Tabelle 20 zeigt, dass sich auch bei der Analyse eines Zusammenhanges zwischen AGE-Wert und Handkraft (zum Startzeitpunkt) bzw. der zugehörigen Haltezeit keine signifikante Assoziation ergeben hat.

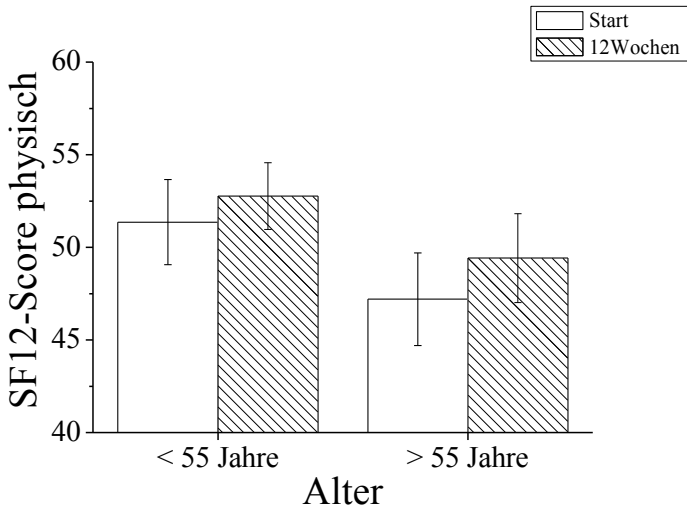


Abbildung 12: SF12-Fragebogen physisch (mit 95%KI)

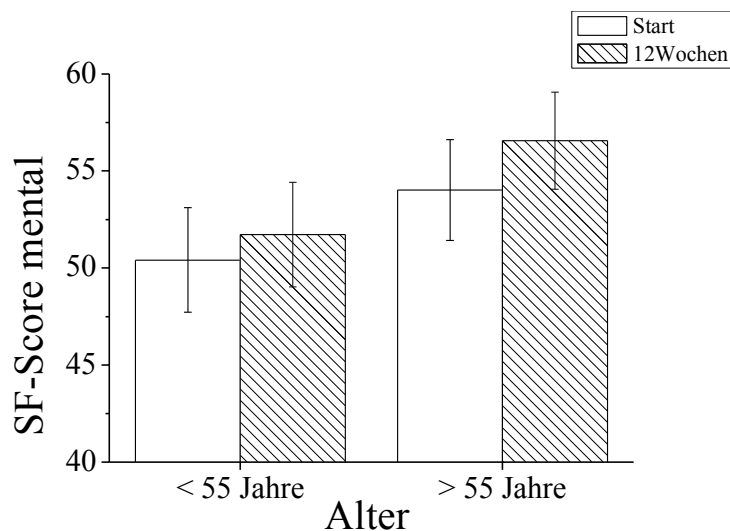


Abbildung 13: SF12-Fragebogen mental (mit 95%KI)

Die physischen Mittelwerte der unter 55-Jährigen liegen sowohl zu Beginn als auch nach zwölf Wochen über den physischen Mittelwerten der über 55-Jährigen. Ältere Probanden bewerten sich im mentalen Bereich statistisch signifikant besser als jüngere Probanden.

Tabelle 23: Differenzschätzer SF12-Fragebogen physisch (Start - Zwölf Wochen)

| | SF12 physisch Differenz (95%KI) | p-Wert |
|--|--|---------------|
| Trainingsgruppe 2 vs. Trainingsgruppe 1 | 2,43 (-1,70 - 6,57) | 0,245 |
| Trainingsgruppe 3 vs. Trainingsgruppe 1 | 2,55 (-1,45 - 6,56) | 0,208 |
| Trainingsgruppe 4 vs. Trainingsgruppe 1 | 1,31 (-3,01 - 5,63) | 0,548 |
| Vergleich Start vs. 12 Wochen - gesamtes Probandenkollektiv | 1,97 (0,6 - 3,34) | 0,005 |

Zunächst werden die Ergebnisse des physischen Teils des SF12-Fragebogens, welche in Tabelle 23 zusammengefasst sind, analysiert. Auch hier lässt sich kein Vorteil einer bestimmten Trainingsgruppe feststellen, allerdings ist die Probandenzahl in den einzelnen Trainingsgruppen auch als gering einzustufen. Vergleicht man Gruppe 1 mit Gruppe 2, so ergibt sich eine Differenz von 2,43 (95%KI: -1,70 - 6,57). Stellt man Gruppe 1 und 3 gegenüber, so erhält man 2,55 (95%KI: -1,45 - 6,56) als geschätzte Differenz. Hält man Gruppe 1 Gruppe 4 gegenüber, so liegt die Differenz bei 1,31 (95%KI: -3,01 - 5,63). Lediglich bei Einbeziehung aller Probanden

ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$) zwischen Start- und Zwölf-Wochen-Wert. Hier zeigte sich ein Anstieg des physischen Wohlbefindens um 1,97 (95%KI: 0,6 - 3,34).

Tabelle 24: Differenzschätzer SF12-Fragebogen mental (Start - Zwölf Wochen)

| | SF12 mental Differenz (95%KI) | p-Wert |
|--|--|---------------|
| Trainingsgruppe 2 vs. Trainingsgruppe 1 | -0,22 (-4,31 - 3,87) | 0,914 |
| Trainingsgruppe 3 vs. Trainingsgruppe 1 | 0,16 (-3,8 - 4,11) | 0,937 |
| Trainingsgruppe 4 vs. Trainingsgruppe 1 | 1,08 (-3,2 - 5,35) | 0,617 |
| Vergleich Start vs. 12 Wochen - gesamtes Probandenkollektiv | 2,03 (0,45 - 3,61) | 0,013 |

Nun soll der mentale Teil des SF12-Fragebogens in Tabelle 24 genauer betrachtet werden und dabei dient wiederum Trainingsgruppe 1 als Referenzgruppe. Hält man nun Gruppe 1 Gruppe 2 gegenüber, so bekommt man als Ergebnis eine geschätzte Differenz von -0,22 (95%KI: -4,31 - 3,87). Stellt man Gruppe 1 und 3 gegenüber, so erhält man 0,16 (95%KI: -3,8 - 4,11) als Differenz. Vergleicht man Gruppe 1 mit Gruppe 4, so ergibt sich eine geschätzte Differenz von 1,08 (95%KI: -3,2 - 5,35). Allgemein lässt sich feststellen, dass sich keine Überlegenheit einer Trainingsgruppe gegenüber den anderen Gruppen zeigt. Ein Effekt des Trainings auf die mentale Gesundheit lässt sich auch hier nur unter Einbeziehung aller Probanden über den gesamten Trainingszeitraum finden. Die Differenz liegt dann bei 2,03 (95%KI: 0,45 - 3,61) mit $p=0,013$.

5 Diskussion

Im vierten und letzten Hauptkapitel der Arbeit werden die Ergebnisse diskutiert und dabei die hier vorliegenden Resultate mit denen anderer Studien verglichen sowie Stärken und Schwächen der Untersuchung aufgezeigt. Am Ende der Diskussion sollen zukünftig zu erforschende Fragen dargestellt und klinische bzw. praxisrelevante Anwendungen genannt werden.

5.1 Grundsätzliche Veränderungen der Gesundheitsparameter

Nach sechs Wochen Training konnte ein Effekt auf den AGE-Wert gefunden werden, dieser wurde aber über den gesamten Trainingszeitraum von zwölf Wochen wieder aufgehoben. Der anfangs beschriebene Effekt wurde aber nur über das gesamte Probandenkollektiv gesehen.

Trainingsgruppen hatten keinen Einfluss auf den AGE-Verlauf. Das Alter bestimmt maßgeblich die Höhe der AGE-Autofluoreszenz der Haut. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Gesundheitsparametern BMI, THI, Körperfett, Handkraft, dem Ergebnis des PWC-Tests und dem AGE-Wert in der Haut festgestellt werden. Auch bei Betrachtung von Körperfett und den kardiovaskulären Parametern Puls und Blutdruck wurde keine Assoziation mit dem AGE-Wert beobachtet. Ebenso konnte kein Unterschied der AGE-Werte in den Ausgangswerten zwischen Rauchern und Nichtrauchern sowie bei unterschiedlicher Stressbelastung der Probanden gesehen werden.

Das körperliche Wohlbefinden änderte sich sowohl bei den unter als auch bei den über 55-Jährigen nach zwölf Wochen Training. Im mentalen Bereich konnte zumindest bei den über 55-Jährigen ein Interventionseffekt gefunden werden. Die körperlichen Durchschnittswerte der unter 55-Jährigen liegen sowohl zum Anfang des Trainings als auch nach zwölf Wochen über den physischen Mittelwerten der über 55-Jährigen. Im Gegensatz dazu bewerten sich ältere Probanden durchschnittlich mit einem höheren geistigen Score im SF12-Fragebogen.

5.2 Ergebnisse in Bezug auf andere Studien

Bei Betrachtung der Verläufe der Parameter fällt auf, dass sich einige Messvariablen u.a. die AGE-Autofluoreszenz bis zum Sechs-Wochen-Messzeitpunkt verbessert haben und sich dann bis zum Zwölf- Wochen-Messzeitpunkt wieder verschlechterten. Diese Problematik ist unter sportlicher Betätigung und mit rationaler Herangehensweise nur schwer zu erklären. Es ist bemerkt worden, dass viele Probanden, insbesondere bei der letzten Messung nach zwölf Wochen direkt vorher intensiv trainiert haben. Daher wäre auch eine zusätzliche Verfälschung der Messwerte durch Verunreinigungen auf der Haut wie Schweiß vorstellbar. Das kann die Analysen der AGE-Autofluoreszenz und der Handkraft aber auch anderer Variablen stören. Das Verhalten, kurz vor der für die Probanden wichtigen Abschlussmessung noch einmal sehr intensiv zu trainieren, weil diese ja wussten, dass sie noch ein mal genauer analysiert werden würden, kann als Hawthorne-Effekt bezeichnet werden. Die Probanden verhalten sich anders, als sie es unter Nicht-Beobachtungsbedingungen getan hätten. Außerdem kann es der Fall gewesen sein, dass die Probanden nach dem Training geduscht haben und dann zur Messung gekommen sind. Auch das kann sich nachteilig auf die Messung ausgewirkt haben, da noch Reste des verwendeten Duschgels auf der Haut gewesen sein könnten und damit die AGE-Messung verändert wurde. Es ist ungewöhnlich, dass keine größeren Sporteffekte wie eine Zunahme der Handkraft gezeigt werden konnten; entweder haben die Studienteilnehmer nach sechs Wochen nicht bzw. nicht wie empfohlen trainiert, oder waren, wie oben besprochen, erschöpft. Die kurzfristigen Auswirkungen auf die Analysen können nicht abgeschätzt werden.

Daher sind die Messwerte des Zwölf-Wochen-Zeitpunktes nur mit großer Vorsicht in die Bewertung einzubeziehen und die Sechs-Wochen-Messwerte in den Vordergrund zu stellen. Bei einer Studie aus Japan (Yoshikawa et al., 2009) hat sich bei ähnlichem Studiendesign eine Abnahme der AGE-Werte im Blut bei allen Probanden nach zwölfwöchigen Training gezeigt. Yoshikawa et al. haben den AGE-Spiegel im Blut verwendet und konnten einzelne AGE-Vertreter bzw. deren Höhe analysieren. CML und Pentosidin im Serum sind mittels eines ELISA bestimmt worden, was eine quantitative und qualitative Einordnung der AGE-Unterkategorie erlaubt. Daher ist sicherlich ein direkter Vergleich beider Studien nur begrenzt möglich. 17 Probanden waren bei Yoshikawa in der Sportinterventionsgruppe und zwölf Probanden in der Kontrollgruppe, also insgesamt eine Sportstudie mit nur geringer Probandenzahl. Wie im Kapitel 3.1 schon genauer erläutert, war die Messung nach zwölf Wochen Training mit Problemen verbunden. Bei Betrachtung der Verläufe der Parameter fällt auf, dass sich einige Messvariablen u.a. die AGE-Autofluoreszenz bis zum Sechs-Wochen-Messzeitpunkt verbessert haben und sich dann bis zum Zwölf-Wochen-Messzeitpunkt wieder verschlechterten. Diese Problematik ist unter sportlicher Betätigung und mit rationaler Herangehensweise nur schwer zu erklären. Die kurzfristigen Auswirkungen auf die Analysen können nicht abgeschätzt werden. Daher sind die Messwerte des Zwölf-Wochen-Zeitpunktes nur mit großer Vorsicht in die Bewertung einzubeziehen und die Sechs-Wochen-Messwerte in den Vordergrund zu stellen. Es gibt bisher keine eindeutigen Erkenntnisse darüber, wie sich die Haut-AGE-Werte unter körperlichem Training verändern. Es wäre zu untersuchen, ob die AGE-Derivat-Spiegel im Blut und die Fluoreszenzwerte in der Haut zeitgleich und in ähnlicher Art und Weise reagieren. In der Arbeit von Yoshikawa et al. wurden Personen mit regelmäßigem sportlichem Training über 2 x 30 Minuten pro Woche ausgeschlossen. Das Interventionsprogramm hat aus initialen trainingsorientierten Lehreinheiten und weiteren Übungseinheiten über den Trainingszeitraum bestanden. Im Einzelnen hatten die Teilnehmer zu Beginn eine Walking-Lehrstunde, bei der diese lernten, den Puls an der A. radialis zu tasten. Den Probanden wurde angeraten, jeden Tag walken zu gehen, wobei weder Strecke noch Dauer des Trainings festgelegt worden sind. Außerdem hatten die Probanden 1x pro Woche eine 90minütige Gruppen-Übungseinheit. Des Weiteren haben die Studienteilnehmer einen Schrittzähler erhalten, den sie über den Tag zur ungefähren Erfassung ihrer täglichen Aktivität tragen sollten. Zusammenfassend ist daher zu sagen, dass beim Sportumfang der Probanden bei Yoshikawa et al. ein stärkerer Fokus auf Ausdauer gelegt worden ist. Zur Ernährungsbeurteilung sollten die Probanden zu Beginn sowie am Ende der Studie Angaben zu ihrer Nahrungsaufnahme der vergangenen drei Tage machen. Ansonsten sind aber keine Ernährungsberatungen vorgenommen oder strenge Diätvorschriften gemacht worden. Vor Behandlungsbeginn korrelierte der HDL- mit dem CML-Spiegel im Blut ($p=0,003$), wohingegen das Körperfett ($p=0,012$) und der Fettkonsum ($p=0,007$) mit dem

Pentosidin-Spiegel assoziiert war. Nach Intervention haben sich in der Lebensstilgruppe eine signifikante Reduktion des Serum-HDL-Spiegels, außerdem eine Abnahme des Gesamtkörperfetts, CML- und Pentosidin-Spiegels dargestellt. Des Weiteren ergab sich in der Interventionsgruppe eine Korrelation zwischen den täglich durchschnittlich gemachten Schritten und dem Absinken des CML-Spiegels ($p=0,044$). Die Reduktion des Pentosidin-Spiegels korrelierte signifikant mit der Abnahme des Körpergewichts ($p=0,007$) und des Körperfetts ($p=0,038$). Prinzipiell stimmen die beiden Studien überein, wenn man lediglich die 6-Wochen-Werte betrachtet. Denn auch im Rahmen dieser Studie kam es zu einem Absinken des AGE-Wertes (allerdings in der Haut), des Körperfetts und des Körpergewichts. Mögliche Unterschiede zu der hier vorgestellten Studie erklären sich aus der laborchemischen AGE-Bestimmung im Blutplasma sowie aus der Einbeziehung ausschließlich weiblicher Studienteilnehmer.

Goon et al. (Goon et al., 2009) zeigten einen klar stimulierenden Effekt regelmäßiger sportlicher Übungen auf endogene antioxidative Enzyme und eine Reduktion von Markern oxidativer Schädigung wie AGEs. Goon et al. hatten 2009 die Effekte von Tai-Chi, einer chinesischen Kampfsportart mit langsam fließenden Bewegungen, auf die Schädigung der DNA und oxidativen Stress in einer Studie mit Erwachsenen mittleren Alters untersucht. Die Studie wurde mit über 45-jährigen Teilnehmern eines Tai Chi-Kurses ($n=40$) sowie mit einer Kontrollgruppe von Personen ($n=35$), die einer überwiegend sitzenden Tätigkeit nachgingen, durchgeführt. Verschiedene Marker oxidativen Stresses, Antioxidantien sowie AGEs wurden zu Beginn, nach sechs und nach zwölf Monaten gemessen. Der Spiegel von MDA, ein Marker für oxidativen Stress, und AGEs im Blut nahmen bei den Tai-Chi-Teilnehmern nach zwölf Monaten signifikant ab, wohingegen die SOD eine vermehrte Aktivität zeigten. Die Abnahme der AGE-Werte ist auch in der Leipziger Sportstudie nach sechs Wochen gesehen worden. Die Autoren der Studie haben diese Veränderung dem schon von Paracelsus beschriebenen Hormesis-Effekt zugeordnet. Diese allgemeine Bezeichnung steht für die Reaktion auf geringe Dosen schädlicher oder giftiger Substanzen, die dann eine positive Wirkung auf den Organismus haben können. In diesem Fall wäre es auch die spezielle Bezeichnung Mitohormesis zutreffend, bei dem ein biochemischer Prozess gemeint ist, bei welchem es durch die Aktivierung von Mitochondrien zu einer Anreicherung der Zelle mit freien Radikalen (also zu mildem oxidativen Stress) kommt, welche letztlich zu einer Aktivierung der zelleigenen Abwehr gegen Sauerstoffradikale führt. Nach zwölf Monaten hatte ebenfalls die sportlich inaktive Gruppe einen unveränderten Anteil an MDA und AGEs sowie eine signifikant erhöhte SOD- und GPx-Aktivität. Eventuell könnte der Unterschied mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit zumindest teilweise durch den wesentlich längeren Trainingszeitraum bei Goon et al. erklärt werden. Weiterhin sind die Trainingsprogramme der Leipziger Studie mit dieser Studie nicht vergleichbar. Die

Gruppengröße beider Studien ist ähnlich, sodass sich unterschiedliche Signifikanzen damit kaum erklären lassen. Im Gegensatz zu Tai-Chi könnte Ausdauer- und/ oder Kraftsport eine stressbedingte AGE-Bildung induzieren.

Bei der Studie von Gugliucci et al. (Gugliucci et al., 2009) hat sich eine Korrelation zwischen AGE und BMI, Triglyceriden und dem Hüftumfang herausgestellt. Bei Gugliucci wurde die Compliance bei den Ernährungsempfehlungen über tägliche Ernährungsprotokolle überprüft. Die Probanden wurden dazu angehalten, keine Veränderungen an ihrer gewohnten sportlichen Aktivität vorzunehmen. Die Kontrolle der Ernährung ermöglichte eventuell den Zusammenhang zwischen AGE und BMI ohne ein Confounding durch Ernährung zu sehen. Da eine Konstanz in der sportlichen Aktivität vorlag, konnte eine Verzerrung durch Bewegung verhindert werden. Eine Kontrolle der täglichen Ernährung wurde in der vorliegenden Leipziger Sportstudie nicht vorgenommen. Dieses könnte die gegensätzlichen Ergebnisse zu der hier vorgestellten Arbeit erklären.

In der Leipziger Interventionsstudie fand sich nur ein schwacher Zusammenhang zwischen Haut-AGEs und BMI. Dieser lässt sich möglicherweise mit einer Unterrepräsentation der Personen unter 40 Jahren erklären (zwölf der insgesamt 95 Teilnehmer). Dies steht im Einklang zu Corstjens et al. (Corstjens et al., 2008), die eine positive Korrelation des AGE-Gehalts der Haut bei der nicht-invasiven Messung sowohl mit dem chronologischen Alter als auch mit dem BMI bei unter 40jährigen Probanden zeigten. Zwar war in dieser Studie von Corstjens et al. bei über 40jährigen der Haut-AGE-Wert noch mit dem Alter assoziiert, jedoch nicht mehr mit dem BMI. Dieses Ergebnis einer Subgruppenanalyse ist in Einklang mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Arbeit zu sehen. An dieser Stelle ist anzumerken, dass im Gegensatz zu der Trainingsstudie in Leipzig nur Frauen als Probanden herangezogen worden sind und hervorzuheben ist außerdem der mit 448 Probanden mehr als vierfache Stichprobenumfang.

Auch Lamprecht (Lamprecht, 2009) hat in seiner Arbeit den Einfluss von Sport auf den oxidativen Status von Probanden beschrieben. Physiologisch wird 2-5% des von den Mitochondrien aufgenommenen Sauerstoffs nicht zu Wasser reduziert, sondern es entstehen freie RONS. Als die bedeutendsten Radikalbildungsquellen beim Sport sind die mitochondriale Elektronentransportkette, das Xanthinoxidase-System, Traumata und die Autooxidation von Katecholaminen aufzuführen. Dem stehen mit der Nahrung aufgenommene Radikalfänger wie die Vitamine C, E oder „sekundäre Pflanzenstoffe“ sowie die im Organismus gelegenen Enzymsysteme gegenüber. Übersteigt die Radikalproduktions- die Radikaleliminationsrate durch antioxidative Systeme, kommt es im Organismus zu oxidativem Stress. Beim Sport werden Gewebeentzündungen, erhöhte Verletzungsgefahr, verstärkte muskuläre Mikrotraumata, erhöhte Infektanfälligkeit, Sportanämie und verlängerte Regenerationszeiten als Konsequenzen eines oxidativen Stresszustandes diskutiert. Sport und Bewegung sind als gesundheitsfördernde

Interventionen unangefochten, allerdings gibt es Erkenntnisse darüber, dass es bei inadäquaten Belastungen, vor allem in Hinblick auf Intensität und Dauer der sportlichen Aktivität, ein oxidativer Stresszustand auftreten kann. Aus diesem Grund soll auch der Trainingsplan der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie genauer betrachtet werden. Unterschiede der Trainingsintensität zwischen den Trainingsgruppen scheinen eventuell zu gering, um noch deutlichere Effekte zu zeigen. Weiterhin scheint vor allem sowohl der anfänglich bei der Berechnung der Trainingsherzfrequenz angesetzte Faktor von 0,65 als auch der in der nur zwölf Wochen auf 0,85 gesteigerte Faktor recht hoch angesetzt (siehe Kapitel 3.2 Trainingsgruppen). Eine Steigerung von lediglich auf einen Wert von 0,75 hätte eventuell den Ausdauererfolg noch deutlicher zu Tage treten lassen. Möglicherweise lässt sich dadurch ein anfänglicher Anstieg der AGE-Werte bei wenigen Teilnehmern sowie der unerwartete AGE- Anstieg zwischen sechs und zwölf Wochen erklären. Ebenso ist bei Haleng et al. (Haleng et al., 2007) beschrieben worden, dass neben ungesundem Lebensstil wie Alkoholismus, Rauchen und Übergewicht auch eine intensive sportliche Aktivität sowie übermäßige und unausgewogene Nahrungszufuhr zu einem Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies und damit der AGEs führen kann.

Mit Hilfe der Erkenntnisse von Lamprecht lassen sich die unerwarteten Verläufe der AGE-Werte der Studienprobanden der hier vorgelegten Studie eventuell erklären. Die American Heart Association hat 1997 in ihren „Practice Guidelines on Exercise Testing“ eine HF von 50-75% der maximalen Herzfrequenz, also deutlich unter den hier angewandten Frequenzen als optimale Trainingsherzfrequenz festgesetzt: Bis zu Trainingswoche 6 konnten die antioxidativen Systeme im Körper der Probanden den oxidativen Stress durch ungewohntes Training noch kompensieren. Aber zwischen Woche 6 und 12 des Trainingszeitraumes wurde diese Kapazität möglicherweise überschritten. Wie bei Selvaraj et al. (Selvaraj et al, 2008) beschrieben wurde, kam es dann möglicherweise durch übermäßigen oxidativen Stress über die vermehrte Bildung von frühen glykierten Proteinen zur Entstehung von AGEs. Im Kontext des oxidativen Stresses ließe sich die nach zwölf Wochen festgestellte Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks dennoch erklären, da auf der einen Seite Sport generell einen positiven Effekt auf den Blutdruck hat (Larsen et al., 2010) und auf der anderen Seite eine Blutdruckreduktion viele verschiedene physische aber auch mentale Ursachen haben kann.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Maruhashi (Maruhashi et al., 2007) mit einer experimentellen Studie an Ratten. Exzentrische Übungen können zwei gegensätzliche Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur besitzen. Intensive Übungen schädigen den Muskel und der dann entstehende Schaden ist sowohl mikroskopisch als auch labortechnisch nachweisbar. Training mit nur leichter Belastung kann jedoch auch einer Schädigung vorbeugend wirken. Diese Beobachtung wird durch eine Unterdrückung der initialen

subzellulären Schädigung, welche im weiteren Voranschreiten zu oxidativem Stress führt, erklärt.

Auch in einer japanischen Studie (Kotani et al., 2011) ist an 30 gesunden Probanden (15 Männer/15 Frauen, durchschnittliches Alter 65 Jahre) der Einfluss physischer Aktivität auf sRAGE, PON1 (Paraoxonase 1) und kardiometabolische Marker getestet worden. Die Studienteilnehmer sind vor der Studie einer sitzenden Tätigkeit nachgegangen, was bedeuten sollte, dass sie 2x die Woche weniger als 30 Minuten Sport gemacht haben. Damit war also Sport in geringem Umfang kein Ausschlusskriterium. Es wurden monatliche Lehrgänge und Motivationskurse durchgeführt, in denen die Probanden u.a. zum Walken angehalten wurden. Diese Sportart sollten sie mindestens 30min lang mit einer Puls von 60% ihrer maximalen Pulsrate durchführen (Eigenkontrolle an der A. radialis). Dabei hat sich gezeigt, dass der BMI und der sRAGE-Spiegel während der Interventionsperiode gesenkt wurden. Zusätzlich hat der sRAGE-Spiegel unabhängig von anderen kardiometabolischen Markern signifikant und invers mit der PON1-Aktivität korreliert. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse jedoch eingeschränkt. Der Interventionszeitraum von sechs Monaten scheint hingegen ausreichend lang zu sein. Sicherlich wäre es interessant gewesen, wenn neben dem sRAGE-Spiegel zusätzlich der AGE-Spiegel der Probanden im Blut bzw. die AGE-Autofluoreszenz in der Haut bestimmt worden wäre, um eine Aussage bezüglich der Korrelation AGE zu sRAGE bei körperlicher Aktivität treffen zu können. Ergänzend ist zu sagen, dass durch eine regelmäßige körperliche Betätigung (als eine Verbesserung der vermehrten sitzenden Tätigkeit) eine Abschwächung von Entzündungsprozessen nachweisbar war. Diese führt ebenfalls zu einer Verringerung des sRAGE, der als Marker chronischer Entzündung angesehen werden kann (Kotani et al., 2011). Als weitere Ursache für die Abnahme von sRAGE kann eine erhöhte Clearance genannt werden. Diese wird hervorgerufen durch die hämodynamischen Veränderungen bei vermehrter körperlicher Aktivität. Sollte diese Begründung zutreffen, dann wäre es mit der Messung der Haut-Autofluoreszenz sehr schwierig gewesen, solche minimalen Veränderungen nachzuweisen. Auch bei Abbau der Haut-Matrix werden AGEs freigesetzt, die über die Niere ausgeschieden werden. Die Zeitverläufe sind dann vielleicht länger und die erwarteten potenziellen Effektgrößen niedriger. Die Hautfluoreszenz eines 50-Jährigen liegt bei ca. 2, eines 30-Jährigen bei 1,5 und eines 70-Jährigen bei 2,5. Hier könnte dennoch eine wichtige Begründung für die schwachen Sport-AGE-Beziehungen in dieser Arbeit liegen. Jedoch bleibt diese Aussage nur Vermutung, da die renale Clearance in der Leipziger Interventionsstudie nicht bestimmt wurde.

In einem Tierexperiment haben Boor et al. 2009 gezeigt, dass adipöse Zucker-Ratten (ein Modell für die Diabetes- und Fettsucht-assoziierte Nephropathie) sowohl im Plasma als auch im Nierengewebe selbst einen niedrigeren Spiegel an AGEs und CML als physisch inaktive Tiere

hatten (Boor et al., 2009). Die Tiere hatten über zehn Wochen intermittierend mit moderater Intensität im Laufrad trainiert. Diese Tatsache würde wiederum den Erkenntnissen der Leipziger Interventionsstudie nach sechs Wochen entsprechen. Diese Modellorganismen sind gewiss nur bedingt auf ein menschliches Kollektiv zu übertragen. Die bessere Kontrollierbarkeit im Tierexperiment lässt es einfacher erscheinen, deutliche Ergebnisse zu reproduzieren.

Die folgenden Studien beziehen sich auf Querschnittsanalysen von AGEs und Gesundheitsparametern und verlassen die zuvor beschriebenen Interventionsstudien.

Im Gegensatz zu Momma et al. (Momma et al., 2011) hat sich in der hier vorgestellten Studie keine Korrelation zwischen AF der AGEs und der Handkraft bzw. Haltezeit ergeben.

Bei Momma et al. ist die Autofluoreszenz der AGEs in der Haut älterer Menschen negativ assoziiert mit der Hand- und Streckkraft der Beine. Nach Adjustierung für verschiedene Confounder fand sich ein Mittelwert für die Griffstärke über die Tertilen der Haut-Autofluoreszenz bei der niedrigsten Tertile mit 44,5 kg (95%KI: 43,2 kg - 45,9 kg), bei der mittleren Tertile mit 42,0 kg (95%KI: 40,6 kg - 43,3 kg) und bei der höchsten Tertile mit 41,7 kg (95%KI: 40,3 kg - 43,1 kg). Außerdem ist ebenso nach Adjustierung für Confounder die Streckkraft in der niedrigsten Tertile auf 17,8 W/kg (95%KI: 16,6 W/kg - 19,1 W/kg), bei der mittleren Tertile auf 17,5 W/kg (95%KI: 16,4 W/kg - 18,7 W/kg) und bei der höchsten Tertile auf 16,0 W/kg (95%KI: 14,9 W/kg - 17,1 W/kg) geschätzt worden. Dieses Resultat kann damit erklärt werden, dass eine erhöhte Haut-AF mit einer AGE-induzierten Quervernetzung der Kollagenfasern assoziiert ist (Semba et al., 2010) und somit die Steifheit von Skelettmuskelfasern widerspiegeln könnte. Grundsätzlich sind Unterschiede zwischen Momma et al. und der hier vorgestellten Studie nur schwer zu erklären. Die Probandenzahl lag bei Momma et al. für Kraftwerte des Handgriffs bei $n = 232$ bzw. für die Beinstreckung bei $n = 138$ und damit über der der Leipziger Sportstudie. Am wahrscheinlichsten ist wiederum die genauere AGE-Messung im Blutplasma. Außerdem ist bei Momma et al. die AGE-Konzentration nur kategorisiert und nicht linear betrachtet worden.

Weiterhin zeigen Probanden mit essentieller arterieller Hypertonie eine niedrigere Konzentration des sRAGE (Median [Interquartilsabstand] 1206 [879 - 1658] pg/ml) im Vergleich zu normotensiven Probanden (Median [Interquartilsabstand] 1359 [999 - 2198] pg/ml) mit $p=0,02$ (Geroldi et al., 2005). In der linearen Analyse fand sich eine inverse Relation zwischen sRAGE-Spiegel und systolischem Blut- bzw. Pulsdruck ($p<0,001$). Diese Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung von sRAGE an der Entstehung von Arteriosklerose und deren Komplikationen hin (Falcone et al., 2005). Für die Studie sind 147 hypertensive (87 Männer und 60 Frauen, MW Alter: 50 +/- 10 Jahre) sowie 177 normotensive Probanden (118 Männer und 59 Frauen, MW Alter: 49 +/- 10 Jahre) gemessen worden. Die Unterschiede zu der in dieser

Arbeit vorgestellten Studie erklären sich möglicherweise dadurch, dass sich sRAGE durch eine ebenso hohe zeitliche Instabilität wie die indirekt gemessenen Haut-AGEs auszeichnet. Der sRAGE-Spiegel kann durch viele Einflussgrößen akut verändert werden. Zusätzlich zeichnet sich das Probandenkollektiv durch die explizite Einbeziehung von Hypertonikern aus, was in der hier vorgestellten Studie nicht der Fall war.

Norata et al. (Norata et al., 2009) haben 2009 durch Untersuchungen an 176 gesunden Probanden gezeigt, dass der Plasma-sRAGE-Spiegel wiederum signifikant negativ mit dem BMI, dem THI und dem Nüchtern-BZ assoziiert war. Der lösliche RAGE (sRAGE) als physiologischer Gegenspieler zu RAGE war bei weiblichen Probanden signifikant höher als bei männlichen Probanden. Diese geschlechtsspezifische Auffälligkeit wird von den Autoren dadurch erklärt, dass die RAGE-Homöostase über den Östrogen-Rezeptor- α kontrolliert wird. Dabei kommt es durch die Regulation der RAGE-abhängigen Signalwege zu einer Stimulation der basalen RAGE-Expression. Im Gegensatz dazu ist ein Zusammenhang zwischen einem ansteigenden Androgen-Spiegel während und nach der Menopause und einem dadurch erhöhten AGE-Spiegel im Blut als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben worden (Luevano-Contreras und Chapman-Novakofski, 2010). Zusammenfassend könnte dieser Hormoneffekt noch deutlichere Ergebnisse in der beschriebenen Leipziger Interventionsstudie überdeckt haben (Veränderung der Hormonkonzentration über den Trainingszeitraum).

Weiterhin konnte von Yamagishi et al. (Yamagishi et al., 2006) mit dieser Studie erstmals belegt werden, dass der Serum-sRAGE-Spiegel positiv mit den zirkulierenden AGEs assoziiert ist. Da AGEs ebenfalls positiv mit der zellulären Expression von RAGE korrelieren, liegt die Möglichkeit nahe, dass der Serumspiegel der zirkulierenden sRAGE die Gewebe-RAGE-Expression widerspiegelt und somit bei erhöhtem AGE-Serumspiegel selbst vermehrt gebildet werden. Die genaue Rolle von sRAGE in Beobachtungs- bzw. Interventionsstudien bleibt damit kontrovers. Weiterhin hat sich in der Studie ergeben, dass Frauen ($0,43 \pm 0,14$ ng/ml) einen höheren sRAGE-Spiegel im Blut besitzen als Männer ($0,40 \pm 0,17$ ng/ml). Zu einem ähnlichen übertragbaren Ergebnis ist man auch bei Norata et al. (Norata et al., 2009) gekommen.

In der Studie von Semba et al. (Semba et al., 2011) mit 592 Probanden im Alter zwischen 26 und 93 Jahren fanden sich Hinweise, dass die totale Körperfett-Masse ($\beta = -0,17$, 95%-KI $-0,1$ $-0,24$; $p < 0,0001$), die Körperstamm-Fett-Masse ($\beta = -0,17$, 95%-KI $-0,10$ $-0,25$; $p < 0,0001$) und auch die Fettmasse im Appendix ($\beta = -0,13$, 95%-KI $-0,05$ $-0,20$; $p = 0,001$) pro Anstieg um eine SD invers mit dem Serum-CML-Spiegel assoziiert ist. Dies legt eine Beeinflussung der CML-Konzentration durch Körperfett nahe. CML, welches u.a. durch die Reaktion von Lysin mit Glyoxal, einem Lipidperoxidationsprodukt, entsteht, ist zu einem großen Anteil im Fettgewebe gespeichert, da Fettzellen den Scavenger-Rezeptor CD36 exprimieren und damit AGEs endozytieren und abbauen. Legt man diese Kausalkette zugrunde, so ließe sich auch eine

Erhöhung der AGE durch sportliche Aktivität begründen. Besonders interessant ist diese Studie deshalb, da hier explizit CML gemessen wurde, welches, wie oben beschrieben, den stärksten Zusammenhang mit der Haut-Autofluoreszenz aufweist, selbst aber nicht fluoresziert. Übergewichtige Probanden hatten einen niedrigeren CML-Spiegel als schlanke Probanden. Solange die Verteilung von CML (und anderen AGEs) in den unterschiedlichen Organsystemen noch nicht vollständig geklärt ist, können diese auch nicht als direkte Marker für die Aufnahme von AGEs mit der Nahrung genutzt werden. Hier könnte eine Erklärung für die nicht signifikanten Ergebnisse der hier bearbeiteten Studie liegen, da sich Konzentration der AGEs im subkutanen Fettgewebe unter Umständen nur bedingt durch eine Fluoreszenzmessung objektivieren lässt.

Im folgenden Abschnitt sollen nun noch kurz Ergebnisse weiterer Parameter diskutiert werden. Beim THI und Puls hat sich über den gesamten Trainingszeitraum wider Erwarten keine Veränderung gezeigt. Der THI hat sich eventuell nicht verbessert, da die Probanden eine Taille und Hüfte gleichmäßig abgenommen haben und sich das Verhältnis daher nicht verändert hat. Der Puls könnte konstant geblieben sein, da dieser Parameter als Langzeitparameter beim Sport anzusehen ist und er bei Leistungssportlern aus dem Grund erniedrigt ist, da der Parasympathikonus reaktiv erhöht ist, was eventuell einem längeren Trainingszeitraum bedarf. Die Handkraft hat sich trotz Training verschlechtert. Dies könnte daran gelegen haben, da geäußert worden ist, dass viele Probanden vor der Kraftmessung noch eine reguläre Trainingseinheit absolviert haben und deshalb die Muskulatur schon erschöpft gewesen sein könnte. Daraus leitet sich auch eine längere Haltezeit ab, denn wenn mit weniger Kraft gedrückt wurde, so kann diese Kraft natürlich auch länger gehalten werden. Deshalb ist die Verbesserung der Haltezeit auch nur bedingt zu verwerten. Die Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck, Back-Check-Test (außer der Muskulatur-Gruppe Bauch), PWC-Test, BMI und Körperfett (aber erst nach zwölf Wochen Training) sowie SF12-Fragebogen haben sich den Erwartungen einer Kraft- und Ausdauer-Sportstudie entsprechend verhalten und hatten sich verbessert. Auch wenn sich bei diesen Parametern eine signifikante Verbesserung gezeigt hat, so muss man dennoch hinzufügen, dass diese Veränderungen meist nur sehr geringfügig und damit von kleiner Relevanz gewesen sind.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Die Wahl des Trainingszeitraum von zwölf Wochen ist vergleichbar mit vorherigen Studien (Leach et al., 2000 und Müller-Nordhorn et al., 2005) und ermöglicht eine unmittelbare Einordnung der Ergebnisse in des bisherigen Forschungskontext. Trotzdem liegt die Ausfallrate an Probanden von 20% über den Raten vergleichbarer Sport-Studien mit einer Loss-to-Follow-Up-Rate zwischen 5% (Wang et al., 2010) und 15% (Gugliucci et al., 2009).

Die eingeschlossene Probandenzahl scheint nicht ausreichend, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu zeigen. Ausgehend von den in dieser Studie errechneten Mittelwerten und Standardabweichungen wurde nun die benötigte Probandenzahl unter einer angenommenen Power von 90% ermittelt. Um den Mittelwertunterschied im Messzeitpunkt 1 zwischen den Trainingsgruppen nachzuweisen, wären 528 Studienteilnehmer notwendig gewesen. Der Mittelwertunterschied zwischen den Trainingsgruppen zum Messzeitpunkt 2 ist mit gut 288 Personen zu beziffern und letztlich wären für den letzten Messzeitpunkt 284 Probanden notwendig gewesen. Eine größere Anzahl an Probanden würde eventuell auch eine detaillierte Untergruppenbildung zulassen.

Außerdem wäre es günstig gewesen, eine Gruppe hinzuzufügen, die nur eine reine Ernährungsumstellung mit Ernährungsberatung oder ein Nicht-Bewegungsprogramm wie beispielsweise Yoga über zwölf Wochen als Intervention erfahren hätte, umso leichter den unmittelbaren Effekt durch sportliche Aktivität nachzuweisen. Häufig ließ sich trotz grundsätzlicher Einhaltung des Ausschlusskriteriums „kein Sport in den letzten zwei Jahren“ eine physikalische Belastung im Lebensalltag nicht ausschließen (beispielsweise in Form von regelmäßigen Radfahrten zur Arbeit oder während der Freizeit).

Auch könnte die gewählte Altersgrenze deutlichere Ergebnisse unterdrücken. Bei dieser aktuell vorgestellten Studie lag diese bei 25 Jahren. Eventuell könnten in einem älteren Probandenkollektiv deutlichere Effekte beobachtet werden.

Ebenfalls als Schwachpunkt dieser Studie ist die nicht vollkommene Randomisierung bei der Zuteilung der Studienteilnehmer zu den einzelnen Trainingsgruppen aufzuführen. Diese hätte zwar durchgeführt werden sollen, leider wurden ohne unser Wissen Ausnahmen (bei Ehepaaren) zugelassen. Daher könnten sich verschiedene systematische Fehler bei den Eigenschaften der Gruppe ergeben.

Des Weiteren ist an dieser Stelle zu bedenken, dass der AGE-Wert von der Haut-Bräunung bzw. von der Sonneneinstrahlung abhängig ist. Die Mehrheit der Probanden ist im Oktober in die Studie aufgenommen worden. Hier nimmt die Sonneneinstrahlung über zwölf Wochen kontinuierlich ab. Zur Messung des AGE-Wertes ist außerdem eine Hautstelle am Körper verwendet worden, an der der empfindliche Messvorgang am wenigsten durch zu starke Bräunung, Haarwuchs o.ä. verfälscht werden kann, nämlich der zum Körper gewandte Teil des Unterarmes. Letztlich kann ein saisonaler Einfluss auf die Veränderung des AGE-Wertes nicht ausgeschlossen werden.

Nur am Rande soll bemerkt werden, dass bei einigen Probanden bemerkt worden war, dass nach sechs Wochen die Motivation und der Fleiß nachgelassen hatten. Diese Vermutung ist nur schwer mit objektiven Messgrößen zu verifizieren, könnte aber prinzipiell als Erklärung für die schwankenden AGE-Werte dienen. Es gibt wenige Probanden, bei denen eine konstante

Verbesserung über den gesamten Trainingszeitraum gesehen werden konnte. Bei den meisten Studienteilnehmern ist der AGE-Wert mehr oder weniger konstant gewesen (individuelle Verläufe siehe Abbildung 11: Verlauf der AGE-Werte der einzelnen Probanden (Spaghetti-Plot)).

5.4 Unbeantwortete Fragen und weitere Untersuchungen

In weiteren an diese Studie anschließenden Studien wäre von Interesse, wie sich die AGE-Konzentration im Blut zu den gemessenen Autofluoreszenz-Werten in der Haut unter dem Einfluss von regelmäßiger moderater sportlicher Aktivität verändert. Diese Fragestellung könnte durch parallele Messungen von Serum- und Haut-Spiegeln geklärt werden.

Zusätzlich wäre es von größerer Aussagekraft, wenn auch der sRAGE-Spiegel, dessen Veränderung durch sportliche Betätigung im Blut sowie dessen Verlauf im Vergleich zu AGEs in Serum und Haut mit einbezogen werden könnte.

Außerdem sollte in folgenden wissenschaftlichen Untersuchungen versucht werden, durch eine mit Protokollen kontrollierte Gruppenaufstellung die unterschiedlichen Einflüsse von Ernährung und Sport auf die Änderungen des AGE-Wertes klar auseinanderzuhalten bzw. getrennt zu erkunden.

Der Effekt in speziellen Kollektiven wie Hypertonikern, Rauchern oder übergewichtigen Probanden konnte nur ungenügend abgeschätzt werden. Hier liegt ein wichtiger Beitrag, den zukünftige Forschung leisten kann.

5.5 Bedeutung der Studie

Die in Zusammenarbeit mit der MLU Halle-Wittenberg und dem optifit-Fitnesscenter in Leipzig entstandene Studie stellt eine Grundlage für weiterführende wissenschaftliche Betrachtungen dar. Der gefundene Zusammenhang zwischen regelmäßiger sportlicher Aktivität und dem mentalen Wohlbefinden unterstreicht die essentielle Rolle von Sport im Rahmen eines ganzheitlichen Gesundheitskonzeptes. Hier lassen sich Ansatzpunkte zur Förderung der mentalen Gesundheit mit gezielten Sportprogrammen herstellen. Da sich das genutzte Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert, sind die Maßnahmen grundsätzlich auf große Gruppen der Bevölkerung anwendbar. Auch bei augenscheinlich gesunden Probanden kann eine zusätzliche subjektive Verbesserung der mentalen Selbsteinschätzung erreicht werden. Für die Praxis bedeutet dies, dass sportliche Aktivität z.B. im Kontext von Primärprävention einer potentiellen Zielgruppe angeboten werden sollte. Weiterhin lassen sich mit den neu gewonnen Erkenntnissen praxisrelevante Bezüge knüpfen, welche das Wissen im Umgang mit Patienten und Probanden im Krankenhaus, aber auch im Fitness-/Hobbybereich erweitern. Bisherige Studien zeichneten sich durch eine geringe Fallzahl aus, sodass neue Ergebnisse und Stichproben wichtig sind, um den Sporteffekt, z.B. im Rahmen einer Metaanalyse, mit größerer

Präzision schätzen zu können. Darüber hinaus lassen sich anhand der Ergebnisse der hier vorgestellten Studie Parameter zu Berechnung der Probandenzahl begründet herleiten. Somit wäre diese Studie als Pilotstudie für weiterführende Erhebungen zu sehen. Weiterhin zeichneten sich bisherige Studien durch eine AGE-Bestimmung im Blutserum aus. Die Fluoreszenzmessung ist bisher selten durchgeführt worden, doch erscheint gerade diese Methode als eine elegante und für den Probanden angenehme Lösung, die eine Untersuchung breiterer Gruppen zulässt. Mit Nutzung dieses Verfahrens kann diese Arbeit wichtige Hinweise für die Anwendung dieser Methode liefern.

6 Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung des demographischen Wandels gewinnt die Auseinandersetzung mit dem Altern und damit assoziierten Erkrankungen immer mehr an Bedeutung. Bezugnehmend auf die eingangs aufgestellten Hypothesen lässt sich anhand der untersuchten Daten schlussfolgern, dass ein Zusammenhang zwischen Sport und AGE-Wert nach sechs Wochen zu sehen war, jedoch unabhängig von der Trainingsgruppe (Hypothese 1 und 2). Der Zwölf-Wochen-Wert ist kritisch zu sehen, sodass der Langzeiteffekt unklar geblieben ist. Auch die Ernährung hat keinen Einfluss auf die Autofluoreszenz der Haut (Hypothese 3). Das Alter war statistisch nachweisbar mit der Autofluoreszenz assoziiert (Hypothese 4). Bei den Geschlechtern konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden werden (Hypothese 5). Bei anthropometrischen und kardiovaskulären Parametern sowie der Handkraft konnte keine Verbindung zum AGE-Wert der Haut gesehen werden (Hypothese 6 bis 8). Gesundheitssport führt zu einer Verbesserung des körperlichen und mentalen Wohlbefindens (Hypothese 9).

Die Haut-Autofluoreszenz fiel nach sechswöchigem Training ab, jedoch war über die anschließenden sechs Wochen ein Wiederanstieg der AGE-Werte zu verzeichnen, wodurch sich der anfängliche Sporteffekt aufgehoben hat.

Trotz der wenig überzeugenden Ergebnisse bezüglich des Zusammenhanges von sportlicher Aktivität und dem biologischen Alter kann die Arbeit wichtige Beiträge für zukünftige Forschung leisten. Grundsätzlich erlauben die gefundenen Ergebnisse eine genauere Abschätzung des Effekts von Sport auf AGEs allgemein und unabhängig von gewählten Probandenkollektiven.

7 Literaturverzeichnis

Diagnoptics: AGE-Reader. Online verfügbar unter

http://www.diagnoptics.com/uploads/Figures/AGE_Reader_SU_4.jpg, letzter Zugriff am 10.02.2014.

Bachl N, Schwarz W, Zeibig J: Fit ins Alter: Mit richtiger Bewegung jung bleiben. Springer, Berlin/Heidelberg, 2006, S. 274-293.

Baker GT, Sprott RL (1988) Biomarkers of aging. *Exp. Gerontol.* 23: 223–239.

Basta G, Schmidt AM, de Caterina R (2004) Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 63: 582–592.

Bengmark S (2006) Impact of nutrition on ageing and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 9: 2–7.

Bohannon RW (2008) Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther* 31: 3–10.

Boor P, Celec P, Behuliak M, Grančič P, Kebis A, Kukan M et al. (2009) Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats. *Metabolism* 58: 1669–1677.

Brönstrup, A Teil 1: Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept? Teil 2: Umsetzung des Konzeptes eines niedrigen GI bzw. GL in Ernährungsempfehlungen für die Bevölkerung. Online verfügbar unter http://www.dge.de/pdf/ws/glyx_lowcarb/EU_51_2004_Heft_4_GIykaemischer_Index_2.Teil.pdf; letzter Zugriff am 21.05.2012.

Cabri J, van den Berg F: *Angewandte Physiologie*. 2. Auflage Thieme Band 1, Stuttgart, 2007, S. 62, 359-375.

Corstjens H, Dicario D, Muizzuddin N, Neven A, Sparacio R, Declercq L et al. (2008) Glycation associated skin autofluorescence and skin elasticity are related to chronological age and body mass index of healthy subjects. *Exp. Gerontol* 43: 663–667.

Danby FW (2010) Nutrition and aging skin: sugar and glycation. *Clinics in Dermatology* 28: 409–411.

DiagnOptics Technologies BV. AGE-Reader Measurement report. Online verfügbar unter http://blogimg.goo.ne.jp/user_image/69/4a/07b3c24433558d2da77e4e090d681ca5.jpg, letzter Zugriff am 27.11.2013.

DiagnOptics Technologies BV. Brochure AGE Reader. Online verfügbar unter http://www.diagnoptics.com/uploads/Brochure_AGE_Reader_per_page.pdf, letzter Zugriff am 26.01.2013.

Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Paterakis T, Katsikis I et al. (2007) Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metab. Clin. Exp.* 56: 129–134.

Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Alexandraki K, Katsilambros N, Kouroupi E, Papailiou J et al. (2006) Short-term effect of orlistat on dietary glycotoxins in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp* 55: 494–500.

Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Hangen JP, Ludwig DS (2003) A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 773–779.

Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzi M, Belvito C, Cuccia M et al. (2005) Plasma levels of soluble receptors for advanced glycation endproducts and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (5): 1032-7.

Falcone C, Bozzini S, Guasti L, D'Angelo A, Capettini A, Paganini E et al. (2013) Soluble RAGE plasma levels in patients with coronary artery disease and peripheral artery disease. *The Scientific World Journal* 2013: 584504.

Frisch S, Zittermann A, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K et al. (2009) A randomized controlled trial on the efficacy of carbohydrate-reduced or fat-reduced diets in patients attending a telemedically guided weight loss program. *Cardiovasc Diabetol* 8: 36.

Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, D'Angelo, A (2005) Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension* 23: 1725–1729.

Gesundheitsmonitor/Medizin & Service GmbH. Taille-Hüft-Index. Online verfügbar unter http://www.gmon.info/man_de/thi.taille.h.ft.index.htm, letzter Zugriff am 21.11.2011.

Giardino I, Edelstein D, Brownlee M (1996) BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 97: 1422–1428.

Goon JA, Aini AHN, Musalmah M, Anum MYY, Nazaimoon WMW, Ngah WZW (2009) Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. *J Phys Act Health* 6: 43–54.

Gugliucci A, Kotani K, Taing J, Matsuoka Y, Sano Y, Yoshimura M et al. (2009) Short-Term Low Calorie Diet Intervention Reduces Serum Advanced Glycation End Products in Healthy Overweight or Obese Adults. *Ann Nutr Metab* 54: 197–201.

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007) Oxidative stress. *Rev Med Liege* 62: 628–638.

Hanisch F, Eger K, Bork S, Lehnich H, Deschauer M, Zierz S (2006) Lactate production upon short-term non-ischemic forearm exercise in mitochondrial disorders and other myopathies. *J Neurol* 253: 735-240.

Hernebring M, Brolén G, Aguilaniu H, Semb H, Nyström T (2006) Elimination of damaged proteins during differentiation of embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103: 7700–7705.

Hofmann M, Bierhaus A, Zumbach M (1997) Schlechte diabetische Stoffwechselkontrolle führt zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 6 (Suppl 1): 105.

Hörning, M. Prävention und Gesundheitsförderung. Online verfügbar unter http://www.sozialmedizin.org/LT_01_praevention.pdf, letzter Zugriff am 13.10.2012.

Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N et al. (2006) Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26: 611–617.

Koschack J (2008) Standardabweichung und Standardfehler: der kleine, aber feine Unterschied. *Z Allg Med* 84: 258–260.

Kotani K, Caccavello R, Sakane N, Toshiyuki Y, Gugliucci A (2011) Influence of Physical Activity Intervention on Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation end Products in Elderly Subjects. *J Clin Med Res* 3(5): 252-257.

Kim T, Eke Dogra S, Al-Sahab B, Tamim H (2014) Comparison of functional fitness outcomes in experienced and inexperienced older adults after 16-week tai chi program. *Altern Ther Health M*, Vol. 20 (3): 20-5.

Lamprecht M, Oettl K, Schwaberg G, Hofmann P, Greilberger, JF (2009) Protein modification responds to exercise intensity and antioxidant supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 1: 155-163.

Larsen TM, Dalskov S, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH et al. (2010) Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N. Engl. J. Med.* 363: 2102–2113.

Leach R (2000) Altern und körperliche Aktivität. *Der Orthopäde* 29: 936–940.

Lerdal A, Celius EH, Pedersen G (2013) Prescribed exercise: a prospective study of health-related quality of life and physical fitness among participants in an officially sponsored municipal physical training program. *J Phys Act Health*, Vol. 10 (7): 1016-23.

Ling CHY, Craen AJM de, Slagboom PE, Westendorp RGJ, Maier AB (2011) Handgrip strength at midlife and familial longevity. The Leiden Longevity Study. *Age* 34: 1261-1268.

Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K (2010) Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients* 2: 1247–1265.

Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO et al. (2006) Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2654–2659.

Maruhashi Y, Kitaoka K, Yoshiki Y, Nakamura R, Okano A, Nakamura K et al. (2007) ROS scavenging activity and muscle damage prevention in eccentric exercise in rats. *J Physiol Sci* 57: 211–216.

Mechling H (2005) Körperlich-sportliche Aktivität und Altern. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 48: 899–905.

Meerwaldt R (2005) Simple Noninvasive Measurement of Skin Autofluorescence. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1043: 290–298.

Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL et al. (2004) Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia* 47: 1324–1330.

Meerwaldt R, Links TP, Graaff R, Hoogenberg K, Lefrandt JD, Baynes JW et al. (2005) Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 48: 1637–1644.

Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans ROB et al. (2007) Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care* 30: 107–112.

Momma H, Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Sato M, Guo H et al. (2011) Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *Eur. J. Appl. Physiol* 111: 1545–1552.

- Mulac K (2005) Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 12: 9–14.
- Müller-Nordhorn J, Willich S (2005) Herz-Kreislauf-Risiken des Sports. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 48: 922–926.
- Nass N, Bartling B, Navarrete Santos A, Scheubel RJ, Börgermann J, Silber RE et al. (2007) Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z Gerontol Geriatr* 40: 349–356.
- Nawroth P (1999) Nichtenzymatische Glykierung und oxidativer Stress bei chronischen Erkrankungen und Diabetes mellitus. *Medizinische Klinik* 94 (1): 29-38.
- Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, Tibolla G, Raselli S, Redaelli L et al. (2009) Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with body mass index and waist/hip ratio in the general population. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 19: 129–134.
- Oeppen J, Vaupel JW (2002) Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 296(5570): 1029-31
- Pahl HL (1999) Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 18: 6853–6866.
- Philipowski, R. Die Normalverteilungsannahme. Online verfügbar unter <http://www-wt.iam.uni-bonn.de/~philipowski/Abschnitt10.pdf>, letzter Zugriff am 12.08.2012.
- Radoschewski M, Bellach B. Der SF-36 im Bundes-Gesundheits-Survey – Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene. Online verfügbar unter <http://www.methodenlehre-baukasten.de/web/html/quellen/sf-12.html>, letzter Zugriff am 10.02.2013.
- Renz-Polster H, Krautzig S: *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Auflage Elsevier GmbH, München, 2008, S. 894.
- Rickham, PP (1964) Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. *Br Med J* 5402: 177.

Rieder T: Verschiedene Rückentrainingmethoden im Längsschnitt auf Basis der Back-Check Messungen. 2. Auflage GRIN Verlag, München/Ravensburg, 2011, S. 87-97.

Roschinsky J, Kriegel R: Sport und Bewegung bei Diabetes: Ein Ratgeber für die Praxis. 1. Auflage Meyer & Meyer, Aachen, 2009, S. 30-57.

Saha SA, LaSalle BK, Clifton GD, Short RA, Tuttle KR (2010) Modulation of advanced glycation end products by candesartan in patients with diabetic kidney disease--a dose-response relationship study. *Am J Ther* 17: 553–558.

Schulz K, Heesen C (2005) Auswirkungen körperlicher Aktivität bei chronisch Kranken. Beispiele aus der Onkologie und der Neurologie. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 48: 906–913.

Šebeková K, Krajciová-Kudláčková M, Schinzel R, Faist V, Klvanová J, Heidland A (2001) Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur J Nutr* 40(6): 275–281

Šebeková K, Somoza V, Jarčušková M, Heidland A, Podracká L (2009) Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *International Journal of Pediatric Obesity* 4: 112–118.

Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG (2008) Oxidative stress: does it play a role in the genesis of early glycosylated proteins? *Med. Hypotheses* 70: 265–268.

Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L (2011) Fat Mass Is Inversely Associated with Serum Carboxymethyl-Lysine, An Advanced Glycation End Product, in Adults. *Journal of Nutrition* 141: 1726–1730.

Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L (2010a) Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur. J. Appl. Physiol* 108: 191–195.

Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber R, Navarrete Santos A (2008) Potenzial biomarkers of ageing. *Biol. Chem* 389: 257–265.

Simm A, Navarrete-Santos A, Hofmann B, Bushnaq H, Nass N. (2012) Proteinglykierung als pathophysiologischer Mechanismus bei Diabetes. *Z Gerontol Geriat* 45: 95–101.

Simm A, Wagner J, Gursinsky T, Nass N, Friedrich I, Schinzel R et al. (2007) Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp. Gerontol* 42: 668–675.

Statistisches Bundesamt. Sterbetafel Deutschland, letzter Zugriff am 13.10.2012.

Stemper, T. PWC: Durchführung und Auswertung (PWC 130, 150, 170, max.). Online verfügbar unter <http://www.duwenbeck.de/daten/tests/docs/Beschreibung%20PWC-Test%20nach%20stemper.pdf>, letzter Zugriff am 01.12.2011.

Stirban A (2011) Pathogenetische Rolle der Advanced Glycation Endproducts (AGEs). *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 20: 191–193.

Taekema DG, Gussekloo J, Maier AB, Westendorp RGJ, Craen AJM (2010) Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age Ageing* 39: 331–337.

Tanita Europe B.V. Körperfett/Wasser/Analysewaagen. Online verfügbar unter <http://www.tanita.de/index.php?id=68>, letzter Zugriff am 21.11.2011.

Thornalley PJ (2003) Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* 419: 31–40.

Utzt D: Krafttraining Mit Anfängern: Trainingsplanung und -durchführung. 1. Auflage GRIN Verlag, München/Ravensburg, 2008, S. 7-10.

Wang C, Schmid CH, Roncs R, Kalish R, Yinh J, Goldenberg DL et al. (2010) A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N. Engl. J. Med.* 363: 743–754.

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. 5. Auflage Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 2010, S. 78-94.

Wellen KE, Hotamisligil GS (2005) Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 115: 1111–1119.

Wondrak GT, Jacobson EL, Jacobson MK (2002a) Photosensitization of DNA damage by glycated proteins. *Photochem Photobiol Sci* 1: 355–363.

Wondrak GT, Roberts MJ, Jacobson MK, Jacobson EL (2002b) Photosensitized Growth Inhibition of Cultured Human Skin Cells: Mechanism and Suppression of Oxidative Stress from Solar Irradiation of Glycated Proteins. *J Invest Dermatol* 119: 489–498.

Worm, N. LOGI-Methode. Online verfügbar unter <http://www.logi-methode.de>, letzter Zugriff am 19.03.2012.

Yamagishi S, Adachi H, Nakamura K, Matsui T, Jinnouchi Y, Takenaka K et al. (2006) Positive association between serum levels of advanced glycation end products and the soluble form of receptor for advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Metabolism* 55: 1227–1231.

Yates, T, Haffner, S, Schulte, P, Thomas, L, Huffman, K, Bales, C (2014) Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet* 383 (9922): 1059-66.

Yoshikawa T, Miyazaki A, Fujimoto S (2009) Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. *Med. Sci. Monit* 15: 65-73.

Thesen

- 1) Mit dieser Arbeit sollte der Effekt eines strukturierten Sport- und Ernährungsprogramms über zwölf Wochen auf den Gehalt an „Advanced Glycation Endproducts“ (AGEs) in der Haut und die Veränderung weiterer Gesundheitsparameter erforscht werden.
- 2) Dieser Fragestellung ist im Rahmen der randomisierten Interventionsstudie „Veränderung des biologischen Alters durch gesundheitssportliche Aktivitäten“ nachgegangen worden. Das Projekt wurde vom 01.10.2008 bis 30.09.2009 durchgeführt.
- 3) AGEs wurden zu Beginn, nach sechs und nach zwölf Wochen mittels Autofluoreszenz-Messung in der Haut bestimmt.
- 4) Darüber hinaus wurden unter anderem anthropometrische Parameter wie Blutdruck, BMI und Körperfett erfasst und verschiedene Ausdauer- und Krafttests durchgeführt.
- 5) Außerdem wurde der SF12-Fragebogen zur Bestimmung des physischen und mentalen Wohlbefindens in die spätere Auswertung einbezogen.
- 6) Das Probandenkollektiv ist vier Trainingsgruppen mit Ausdauer- und/oder Kraft-Trainingsprogrammen zugeteilt worden. In einer Gruppe ist zusätzlich eine Ernährungsberatung nach der Low Glycemic Index (LOGI) - Methode erfolgt.
- 7) Insgesamt sind 123 Probanden in die Studie eingeschlossen worden, von diesen haben 95 (37 Männer und 58 Frauen) das Protokoll beendet.
- 8) Zur statistischen Auswertung wurden gemischte Modelle genutzt. Effektmaße wurde mit den dazugehörigen 95%- Konfidenzintervallen (KI) und dem p-Wert geschätzt (Signifikanzniveau = 5%)
- 9) Die AGE-Werte unterschieden sich nach zwölf Wochen minimal zwischen den Trainingsgruppen. Über alle Trainingsgruppen fiel der AGE-Wert nach sechs Wochen von initial 2,14 (95%KI: 2,06 - 2,23) auf 2,07 (95%KI: 1,99 - 2,16; $p=0,014$), um nach zwölf Wochen wieder auf 2,13 (95% KI: 2,05 - 2,21; $p=0,649$) anzusteigen.
- 10) Das Alter war positiv mit den AGEs assoziiert (pro Lebensjahr Zunahme um 0,02 (95%KI: 0,01 - 0,023). Das Geschlecht war jedoch nicht mit dem AGE-Wert assoziiert.

11) Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Gesundheitsparametern BMI, THI, Körperfett, Handkraft, dem Ergebnis des PWC- Tests und dem AGE-Wert in der Haut festgestellt werden.

12) Auch bei Körperfett und den kardiovaskulären Parametern Puls und Blutdruck konnte keine Assoziation mit dem AGE-Wert beobachtet werden.

13) Ebenso konnte kein Unterschied der AGE-Werte in den Ausgangswerten zwischen Rauchern und Nichtrauchern sowie bei unterschiedlicher Stressbelastung der Probanden gesehen werden.

14) Nach zwölf Wochen stiegen die SF12-Parameter des physischen Wohlbefindens im Mittel um 1,97 (95%KI: 0,6 - 3,34; $p=0,008$), sowie das mentale Wohlbefindens um 2,03 (95%KI: 0,45 - 3,61; $p=0,01$).

15) Es ist jedoch eine signifikante Verbesserung mit $p<0,05$ bei den Parametern systolischer und diastolischer Blutdruck, BMI, Körperfett-Anteil sowie im Back-Check-Test (außer der Bauchmuskulatur) und im PWC-Test gesehen worden.

16) Ein relevanter Einfluss von Sport auf Haut-AGEs konnte im Rahmen dieser Studie nur nach sechs Wochen gezeigt werden. Weitere umfangreiche Sportinterventionsstudien sind notwendig, um Langzeiteffekte nachzuweisen.

Tabellarischer Lebenslauf

Geburtsdatum und -ort: 27.03.1986 in Naumburg/Saale

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, ein Sohn (geboren am 09.06.2013)

AUSBILDUNG:

2005 bis 2012

Studium der Humanmedizin, MLU Halle - Wittenberg

Erster Teil des Staatsexamens (Physikum) Note: 3,0

Zweiter Teil des Staatsexamens Note: 2,0

Gesamtnote Staatsexamen: 2,33

1996 bis 2005

Domgymnasium in Naumburg/Saale

Abitur (Allgemeine Hochschulreife), Note: 1,5

ARBEITSERFAHRUNG:

August 2013 bis Juni 2014: Elternzeit

Dezember 2013 bis heute: Assistenzärztin Strahlentherapie Uniklinikum Halle/Saale

Praktisches Jahr August 2010 - Juli 2011

Innere Medizin in Wittenberg, Urologie in Meiningen und Allgemein Chirurgie in Poznan/Polen

2008 bis heute

Promotion in der Herz-Thorax-Chirurgie an der MLU Halle - Wittenberg „Einfluss von Gesundheitssport auf Marker des biofunktionalen Alters: Nicht-invasive Analyse von „Advanced Glycation Endproducts“ in der Haut“

Februar 2008 – September 2009

Famulaturen u.a. in Kardiologie, Orthopädie, Allgemein- und Gefäßchirurgie,

Gynäkologie/Geburtshilfe und Neurologie

Katharina Medenwald, Halle/Saale, den 17.11.2014

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts haben mich folgende Personen unterstützt: Prof. Dr. A. Simm. Die Hilfe eines Promotionsberaters wurde nicht in Anspruch genommen und Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Ich habe die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.

Katharina Medenwald, Halle/Saale, den 17.11.2014

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass bei mir keine früheren Promotionsversuche vorliegen.

Katharina Medenwald, Halle/Saale, den 17.11.2014

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Promotionsarbeit mit Rat und Tat unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Simm für die Vergabe des Themas, die kompetente Hilfe bei theoretischen und praktischen Fragen sowie die Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. A. Navarrete-Santos für die freundliche Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinem Mann Daniel Medenwald sowie meiner Familie und Schwiegerfamilie für die Begleitung auf meinem bisherigen Lebensweg.

Dem Team des optifit-Fitnesscenters in Leipzig, insbesondere Herrn J. Reif, Frau S. Kempe, Frau D. Pappert, Herrn M. Rölke sowie Herrn J. Kokot bin ich für die hilfreichen Hinweise bei der Durchführung des praktischen Teils der Arbeit und die herzliche Zusammenarbeit während der Studie zu Dank verpflichtet.

Für die mir entgegengebrachte Unterstützung von weiteren Mitarbeitern der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie und des Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung (ZMG) möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Zum Schluss möchte ich noch den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Medizinische Informatik für die kompetente statistische Beratung danken.