

DIU Dresden International University

Studiengang Preventive Medicine (M. Sc.)

Masterarbeit

Thema:

“Frailty”

**Kann durch Prävention
die Altersgebrechlichkeit verhindert werden?**

vorgelegt von: Dr. med. Britta Manchot

Matrikelnummer: 7007025

zur

Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

1. Gutachter: Professor Dr. med. A. Römmler

2. Gutachter: Professor Dr. med. F. Saad

eingereicht am: 14. September 2017

Meinen Eltern
Dres. Christa und Fritz Erfurth
gewidmet

Abstrakt

Die Bedürfnisse und Anforderungen einer alternden Bevölkerung haben in den letzten drei Jahrzehnten rapide zugenommen. Laut statistischem Bundesamt liegt die derzeitige Quote bei 2,5 Millionen Pflegebedürftiger in Deutschland und steigt voraussichtlich auf 4 Millionen im Jahre 2040. Bedingt ist dieser Stand vor allem durch die altersassoziierten Krankheiten und die Altersgebrechlichkeit. Während Alterskrankheiten schon lange im Fokus der geriatrischen Medizin stehen, ist die Altersgebrechlichkeit, „Frailty“, (mehr als nur Sarkopenie) ein klinisches Syndrom, was jeden alternden Menschen betreffen kann aber in der Praxis bisher kaum beachtet wird. Die Prävalenz wird im Alter von 60-69 Jahren mit 6,5 % und ab 90 Jahren mit 65 % angegeben (Gale *et al.*, 2015). Frailty ist damit eine häufige Form des Alterns, die zu großen persönlichen Einschränkungen bis zur Unselbständigkeit führen kann. Auch zeigt sie eine hohe Mortalitätsprävalenz und Assoziation zu kognitiver Beeinträchtigung auf. Das Alterssyndrom ist klinisch einfach zu diagnostizieren, fällt aber dennoch zurzeit durch ein Raster. Es liegen bisher weder eine ICD-10 Codierung für Frailty noch Behandlungsvorschriften und Präventionsmaßnahmen gegen die Altersgebrechlichkeit vor. Es gibt wegen dieser Brisanz praktisch weltweit Frailty-Consensus-Konferenzen. Trotz der erheblichen Fortschritte, die die geriatrische Medizin bisher gemacht hat, muss noch viel mehr getan werden, um Frailty zu vermeiden. Es werden klare Handlungsanweisungen benötigt zur Diagnostik, zur Therapie und zur Prävention von Frailty. Der aktuelle Stand der Wissenschaft soll in dieser Arbeit recherchiert werden. Daraus sollen Rückschlüsse auf Präventionsmaßnahmen vor Frailty gezogen werden. In welchem Alter sind welche Untersuchungen sinnvoll, um rechtzeitig auf typische Symptome, wie Kraftverlust in Folge eines anabolen Hormondefizits zu reagieren? Zu diesem frühen Zeitpunkt wären dann einfache kostengünstige Therapien, wie die Medizinische Trainingstherapie (MTT) (Myers *et al.*, 2014) und der Ausgleich des hormonellen Defizits kostensparender

für die Gesellschaft als eine Pflegestufe. Es würde den Betroffenen einen langen Leidensweg ersparen und die Gesundheitsspanne verlängern. Assessments und probate Therapieempfehlungen existieren bereits, müssen aber konsequent und strukturiert in die Praxis umgesetzt werden. Daraus soll eine Empfehlung resultieren, wie eine alternde Gesellschaft sich dem zunehmenden Problem der Altersgebrechlichkeit stellen kann. Diese Erkenntnisse sollten einer breiten Bevölkerungsschicht zukommen und kämen den Vorstellungen von Präventionsmedizin in der Praxis näher.

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	iii
Inhaltsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Masterthesis.....	4
1.2 Frailty, DD altersassoziierte Krankheiten	5
1.3 Vermeidung von Frailty durch Kenntnis der Ursachen	6
2 Das Altern.....	8
2.1 Das Altern des endokrinen Systems	13
2.2 Das Altern des neurogenen Systems	14
2.3 Das Altern des immunologischen Systems	15
2.4 Altern des mitochondrialen Systems	16
2.5 Genetik/Epigenetik, Gentoxykologie	17
2.6 Hautalterung.....	17
3 Frailty.....	22
3.1 Ätiologie und Pathogenese der Frailty	25
3.1.1 Hormonelle Dysregulation und Frailty	28
3.1.2 Chronisch systemische Entzündungen (CIDs)	34
3.2 Frailty-Phänotyp (Klinik).....	36
3.3 Frailty Index.....	41
3.4 Diagnostik der Frailty mittels Assessments	45
3.4.1 Multidimensionale Instrumente	46
3.4.2 Assessment der Schmerzbelastung	46
3.4.3 Assessment der Ernährungssituation	47
3.4.4 Assessment der Motorik.....	49

3.4.5	Assessment zur sozialen Situation.....	52
3.4.6	Assessment der Selbsthilfefähigkeit.....	52
3.4.7	Assessment der Kognition.....	53
3.4.8	Selbsteinschätzung.....	54
3.4.9	Assessment der Emotionen.....	55
3.4.10	Assessment der Komorbiditäten.....	56
3.4.11	FORTA-Klassifikation - Vermeidung von Polypharmazie.....	57
3.5	Befunderhebung der Frailty - Körperlicher Status.....	58
3.5.1	Größe, Gewicht, BMI.....	58
3.5.2	BIVA.....	59
3.5.3	DEXA.....	60
3.5.4	Das Darmmikrobiom.....	61
3.5.5	Messung der Hautalterung, Hautdicke.....	65
3.5.6	VNS Analyse (HRV).....	65
3.5.7	Biomarker.....	66
4	Prävention gegen Frailty.....	72
4.1	Primäre Prävention.....	74
4.2	Sekundäre Prävention.....	85
4.3	Tertiäre Prävention.....	86
5	Diskussion.....	88
6	Schlussfolgerungen.....	97
	Eidesstattliche Erklärung.....	106
	Literaturverzeichnis.....	107
	Danksagung.....	121
	Anhänge	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pflegebedürftige 2005 - 2050	3
Abbildung 2:	Urnenform der statistischen Altersverteilung,	3
Abbildung 3:	Intervention-Frailty	6
Abbildung 4:	Kapazitätsaufbau und –verfall im Verlaufe der Zeit.	8
Abbildung 5:	Bedeutende Kennzeichen des Alterns	10
Abbildung 6:	Alterndes Gewebe	12
Abbildung 7:	„Chronisches Altern“ als Risikofaktor für frühe Mortalität,	13
Abbildung 8:	Hautalterung,	19
Abbildung 9:	Patentierete Vesigel-Technologie,	21
Abbildung 10:	Frailty-Zyklus	22
Abbildung 11:	A Medizinisches Krankheitsmodell der Behinderung, B Frailty Modell der Behinderung.....	24
Abbildung 12:	Ätiologie /Pathogenese der Frailty	25
Abbildung 13:	Klinik der Frailty,	38
Abbildung 14:	Sarkopenie	41
Abbildung 15:	Numerische Rating-Skala	47
Abbildung 16:	Querverlaufende validierte Zentilwerte für Griffstärke über den gesamten Lebensverlauf	51
Abbildung 17:	Rosette Selbsteinschätzung,	55
Abbildung 18:	Darmmikrobiom,	61
Abbildung 19:	Mikrobiomabhängige Beeinflussung von Autoimmunität.....	63
Abbildung 20:	Das Mikrobiom im Alterungsprozess,	64
Abbildung 21:	Primordiale Prävention in der Genetik	74
Abbildung 22:	Funktionelle Verschaltung zwischen den Kennzeichen des Alters,	75
Abbildung 23:	Schwamm-Kollagen-Liposomen	78
Abbildung 24:	Gym 80, Beispiel Medizinische Trainingstherapie an Geräten.....	83
Abbildung 25:	Wirkungsweise des Metformins in der Muskulatur,	84
Abbildung 26:	Geburtenstarke Jahrgänge der 1960iger,	94
Abbildung 27:	Resümée	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Labordiagnostik bei Verdacht auf Defizite im anabolen Hormonstatus,.....	28
Tabelle 2:	Systemische Progesteronwirkungen,.....	31
Tabelle 3:	Leitsymptome einer Pregnenolondefizienz,	31
Tabelle 4:	Klinische Hinweise auf eine fortgeschrittene Somatopause,.....	32
Tabelle 5:	Klinische Leitsymptome bei Defiziten androgener und anaboler Hormone,	33
Tabelle 6:	Klinisch relevante Wirkungen von DHEA,.....	34
Tabelle 7:	Vier Phänotypsäulen der Frailty.....	37
Tabelle 8:	Simple „FRAIL“ Questionnaire Screening Tool,.....	39
Tabelle 9:	Handgriffstärke-Normwerte,.....	51
Tabelle 10:	Komorbidität eines Patienten in vier Krankheitsgraden gemäß CCI,	56
Tabelle 11:	Biomarker für biologisches Alter,	68
Tabelle 12:	Antidots gegen die neun Kennzeichen des Alterns,.....	76
Tabelle 13:	Progesteron zur Prävention im Alter,.....	77
Tabelle 14:	Pregnenolon zur Prävention im Alter	78
Tabelle 15:	Im Alter häufig eingesetzte Arzneimittel, die zu Störungen des Mikronährstoffhaushaltes führen können.....	81
Tabelle 16:	Prinzipien des sportlichen Trainings,	82
Tabelle 17:	Inhalt des Frailty-Checks,	86
Tabelle 18:	Tertiäre Prävention bei Frailty,.....	87
Tabelle 19:	Symptome-Diagnostik-Therapie,	87
Tabelle 20:	Beeinflussung des Alterns und seiner Folgen,.....	88
Tabelle 21:	Geriatricskala,.....	98
Tabelle 22:	Vorschlag für eine ICD-10 Codierung der Frailty,	99
Tabelle 23:	Vorschlag für den Pre-Frail-Check,.....	100
Tabelle 24:	Assessments die zur Kodierung führen	101

Abkürzungsverzeichnis

AAH	African American Health
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
BIVA	bioelektrische Impedanzvektoranalyse
BMD	Bone Mineral Density
CHS	Cardiovascular Health Study
CIDs	Chronisch entzündliche systemische Entzündungen
CIRS	Die kumulative Krankheit Rating Scale
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
DEXA	Dual-Energy-Röntgen (X-Ray)-Absorptiometrie
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
FI	Frailty-Index
FRAIL	Fatigue, Resistance, Aerobic, Illness, Loss of weight
HRT	Herzratenvariabilität
IL6	Interleukin 6
LASA	Longitudinal Aging Study Amsterdam
LUCAS	Longitudinale Urban-Cohorten-Alters-Studie
MFI	modifizierter Gebrechlichkeitsindex
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NK-Zellen	Natural-Killer-Zellen
ROS	reactive oxygen species, Sauerstoffradikale
SHARE	Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe
SNPs	Nukleotidpolymorphismen
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
TUG	Timed Up and Go Test
WANZ	Wirtschaftlich, Ausreichend, Notwendig, Zweckmäßig
WBC	Weißer Blutkörperchen, Leukozyten

1 Einleitung

Der zunehmende Anteil alter Menschen in der Gesellschaft, verbunden mit einer ansteigenden Morbidität und Invalidität, stößt an die Grenzen der sozialen Sicherungssysteme und Ressourcen der Gesellschaft. Die Alterung der Bevölkerung wird Auswirkungen auf die Gesundheitsversorgung haben, denn das Heilen von Krankheiten ist teuer. Ein Ziel ist es die zusätzlichen Jahre, die verlängerte Lebensspanne bei guter Gesundheit zu verbringen (Gaskell *et al.*, 2008). Eine überalterte Gesellschaft ist derzeit damit konfrontiert, wie die zunehmende körperliche und teilweise kognitive Behinderung im Alter zu vermeiden ist. Dieses Thema ist nicht nur aus medizinischer Perspektive zu bewerten, sondern auch aus einem sozioökonomischen Aspekt, um den rasanten Anstieg der Kosten für medizinische Behandlung und langfristige ambulante und stationäre Pflege zu reduzieren. Gesundheitspolitisch hat man sich auf einen adäquaten Personalschlüssel einzustellen, der die Ressourcen für die notwendigen Pflegekräfte berücksichtigt. Die Auswirkungen des demographischen Wandels stellt die Gesellschaft vor neue Aufgaben. (Ali, Garcia, 2014) Der amerikanische Philosoph John Rawls beschreibt ein gerechtes System des gesellschaftlichen Zusammenlebens als rational und vernünftig. Er fragt sich, „Ist es rational und vernünftig für eine Gesellschaft, die anfällig für verschiedene Risiken der Morbidität und Mortalität ist, die nur begrenzte medizinische Ressourcen hat, die Altersforschung zu priorisieren? Er beantwortet die Frage mit „Ja!“ und meint dazu, wenn man sich auf eine etablierte gerontologische Intervention, zum Beispiel auf ein Anti-Aging-Arzneimittel oder ein Präventionskonzept konzentrieren würde, könnte man damit das menschliche Altern verzögern und die menschliche Gesundheitsspanne verlängern. John Rawls sieht in dem Prinzip, das Altern zu verzögern, die derzeitige Notwendigkeit, der alternden Gesellschaft gerecht zu werden, weil dieser Strategie das Prinzip zu Grunde liegt, Schaden zu verhindern; und dies ist die Pflicht eines gerechten gesellschaftlichen Systems. (Farrelly, 2010) Durch die höhere Lebenserwartung

der Bevölkerung und die gleichzeitig rückläufige Geburtenrate, steigt der Anteil älterer Menschen gegenüber dem Anteil Jüngerer. Die Zunahme der älteren Bevölkerung erhöht wiederum die Belastung derjenigen im erwerbsfähigen Alter, die für die Sozialausgaben zur Unterstützung der Älteren aufkommen müssen. Die Bedürfnisse und Anforderungen einer alternden Bevölkerung haben in den letzten drei Jahrzehnten rapide zugenommen. Die Menschen erwarten einen Schutz vor gesundheitlichen Risiken, wie vor ungesunden Umweltbedingungen und vor schädlichen Produkten, sowie einen Zugang zu einer hochwertigen Gesundheitsversorgung. Es ist auch Aufgabe eines Gesundheitssystems, die Bevölkerung zu warnen, aufzuklären und auf Risiken aufmerksam zu machen, wie auf die Gefahr der Altersgebrechlichkeit. (Bousquet *et al.*, 2017) Die Gesundheitsspanne ist die Anzahl der Jahre in denen das Individuum bei guter Gesundheit ist und den täglichen Verrichtungen uneingeschränkt nachgehen kann. Die Krankheitsspanne ist die Anzahl der Jahre, in denen Krankheiten die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Das Ziel für eine Gesellschaft sollte es sein, nicht nur die Lebenserwartung zu verlängern sondern auch die gesunde Lebensspanne. Abbildung 1 zeigt die Tendenz der zu Pflegenden in Jahre 2050.

Der Anteil alter Menschen in der Gesellschaft ist verbunden mit einer ansteigenden Morbidität und Invalidität und stößt an die Grenzen der sozialen Sicherungssysteme und Ressourcen der Gesellschaft. (Kuzuya, 2012) In Deutschland entsprach die Altersstruktur Anfang des 20. Jahrhunderts noch weitgehend einer klassischen Alterspyramide. In den letzten Jahrzehnten hat sich dies nicht nur in Deutschland sondern auch in anderen Industriestaaten geändert. Aus der klassischen Alterspyramide wird die sogenannte „Urnenform“ der statistischen Altersverteilung. In Abbildung 2 ist die statistische Altersverteilung für 2060 dargestellt.

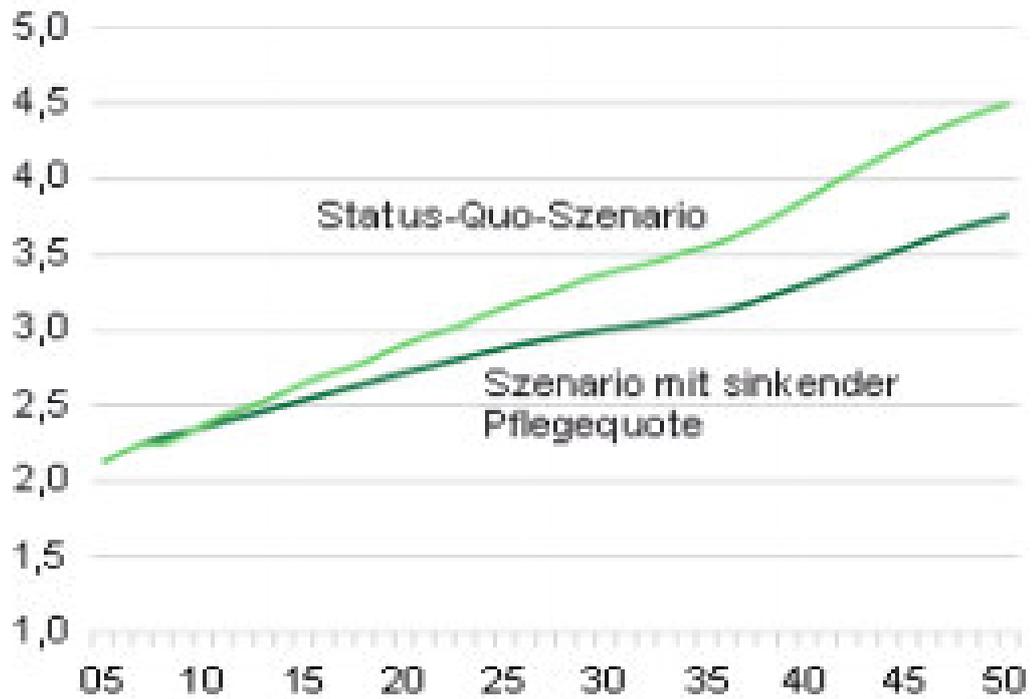


Abbildung 1: Pflegebedürftige 2005 - 2050 Laut statistischem Bundesamt liegt die derzeitige Pflegequote bei 2,5 Millionen Pflegebedürftiger in Deutschland und steigt voraussichtlich auf 4 Millionen im Jahre 2040.

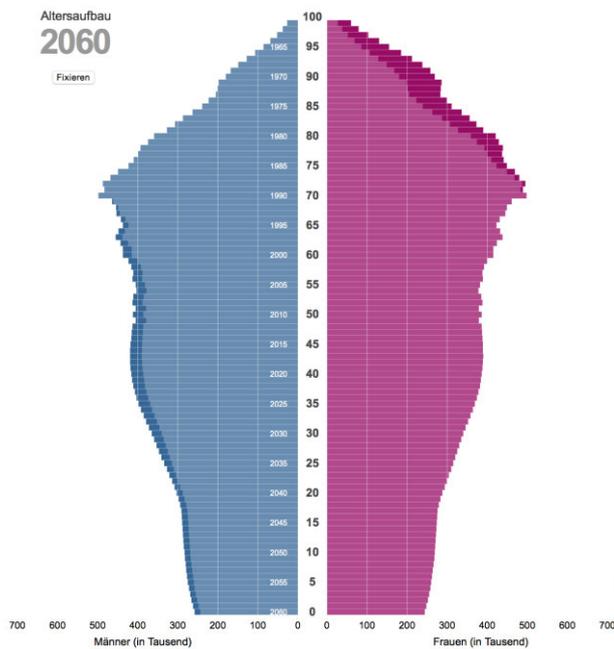


Abbildung 2: Urnenform der statistischen Altersverteilung, (Quelle: Statista Altersverteilung 2060)

Die Jahre der Krankheitsspanne gehen zum einen mit typischen altersassoziierten Krankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen, Arthrose und Osteoporose, geschwächtem Immunsystem, Diabetes mellitus, Karzinomen und Lungenerkrankungen einher. Zum anderen stehen stattdessen Symptome der Altersgebrechlichkeit (Frailty) im Vordergrund. Diese führt zu Behinderung der Lebensqualität und erhöht das Risiko von Krankenhausaufenthalten, Institutionalisierung und Mortalität. Der Erhalt der funktionellen Unabhängigkeit ist ein wesentliches Merkmal einer guten Lebensqualität und deshalb eine gesellschaftliche Herausforderung. (Saad *et al.*, 2016) Die vorherrschende biomedizinische Strategie zur Verringerung der gesundheitlichen Auswirkungen der Bevölkerungsalterung ist einerseits die „Kompression der Morbidität“ und andererseits die „Erhaltung der Gesundheit“. Beide Strategien versuchen, die gesunde Lebensphase zu verlängern und die Entwicklung chronischer Krankheiten und Behinderungen am Ende des Lebens auf eine kurze Zeit zu begrenzen.

Da diese Entwicklungen eng mit den „Alterungsprozessen“ verbunden sind, vollzieht sich nun ein Paradigmenwechsel in der Anti-Aging-Medizin (Römmler, 2016): Nicht mehr nur die Therapie der eingetretenen Morbidität bzw. einzelner klinischer Endpunkte steht im Vordergrund, sondern die zugrunde liegenden Alterungsprozesse selbst wären zu modulieren, so dass durch Verzögern oder Umkehren bestimmter altersbedingter Veränderungen eine Verlängerung der gesunden Lebensdauer bewirkt werden kann. (Finch, 1993)

1.1 Masterthesis

In dieser Arbeit soll auf das gesellschaftliche Problem der Altersgebrechlichkeit aufmerksam gemacht werden. Die Bedeutung für jedes Individuum, gebrechlich, frail zu altern und damit den Verlust an Lebensqualität zu riskieren wird deutlich gemacht. Bei Kenntnis der Sachlage kann dann jeder eigenverantwortlich handeln. Jeder ist sensibilisiert für Präventionsmaßnahmen, die in dieser Arbeit vorgeschlagen werden. Das Alterssyndrom

wäre einfach zu diagnostizieren, fällt aber dennoch zurzeit durch ein Raster. **Deshalb benötigt eine verantwortungsbewusste Gesellschaft für die Altersgebrechlichkeit eine ICD-10 Codierung, Behandlungsvorschriften und Präventionsmaßnahmen.** Vorschläge für eine ICD-Codierung werden in dieser Arbeit gemacht, damit Handlungsanweisungen zur Diagnostik, zur Therapie und zur Prävention erarbeitet werden können. Es gibt wegen dieser Brisanz weltweite Frailty-Consensus-Konferenzen. (Morley *et al.*, 2013) Das ist ein großer Auftrag an die Wissenschaft, um der Gesundheitspolitik, national, europäisch und weltweit eine Handlungsstrategie aufzuzeigen, dieser zunehmenden alternden Gesellschaft zu einer längeren gesunden Lebensspanne zu verhelfen und damit auch Kosten zu sparen. Was ist Altern, warum altert der Mensch, wie kann das Altern gemessen werden? (Lopez-Otin *et al.*, 2013) Welche der Biomarker für das Altern sind relevant zur Diagnostik und Intervention von Frailty? (Longo *et al.*, 2015) Der Zusammenhang zwischen Alterung anhand der Kennzeichen des Alterns und der Frailty wird herausgearbeitet. (Romero-Ortuno, Kenny, 2012) Ist das vorzeitige Altern die Ursache für die Altersgebrechlichkeit, die Frailty? Gibt es eine positive Biologie der Hundertjährigen? (Perls *et al.*, 2002) (Caruso *et al.*, 2012). Was verbirgt sich hinter dem Frailty Index? (Hoogendijk *et al.*, 2016) Welche konkreten Rückschlüsse muss die Gesellschaft ziehen, in Form von Gesundheitsuntersuchungen, mit welchem Inhalt, in welchem Alter, damit Frailty verhindert werden kann? (Blagosklonny, 2011)

1.2 Frailty, DD altersassoziierte Krankheiten

Frailty ist ein multidimensionales geriatrisches Syndrom, das sich durch einen Zustand erhöhter Krankheitsschwäche auszeichnet. (Woodhouse, O'Mahony, 1997). Pathologisch ablaufende Alterungsprozesse, besonders die Assoziation zwischen der immunendokrinen Achse und der Frailty könnten ursächlich dazu beitragen. (Baylis *et al.*, 2013) Frailty scheint eine schneller ablaufende Variante des Alterns darzustellen, die kurzfristig zu

großen persönlichen Einschränkungen, bis zur Unselbständigkeit führen kann und bereits innerhalb weniger Jahre eine hohe Mortalitätsprävalenz aufzeigt.

Frailty ist von definierten altersassoziierten Krankheiten, den sogenannten Alterserkrankungen, wie Diabetes, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinomen oder Demenz abzugrenzen. Diese verschlechtern die Lebensqualität und Lebenserwartung als ernsthafte Komorbiditäten. Vorzeitige Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität können also sowohl durch altersassoziierte Krankheiten als auch durch Frailty geschehen. (Finch, 2009)

1.3 Vermeidung von Frailty durch Kenntnis der Ursachen

Frailty ist Folge der Alterung. In Abbildung 3 sind verschiedene Ursachen der Entstehung von Frailty dargestellt. (Mocchegiani *et al.*, 2010) Sehr wenig ist über die Pathogenese und die Interventionsmöglichkeiten der Altersgebrechlichkeit bekannt.

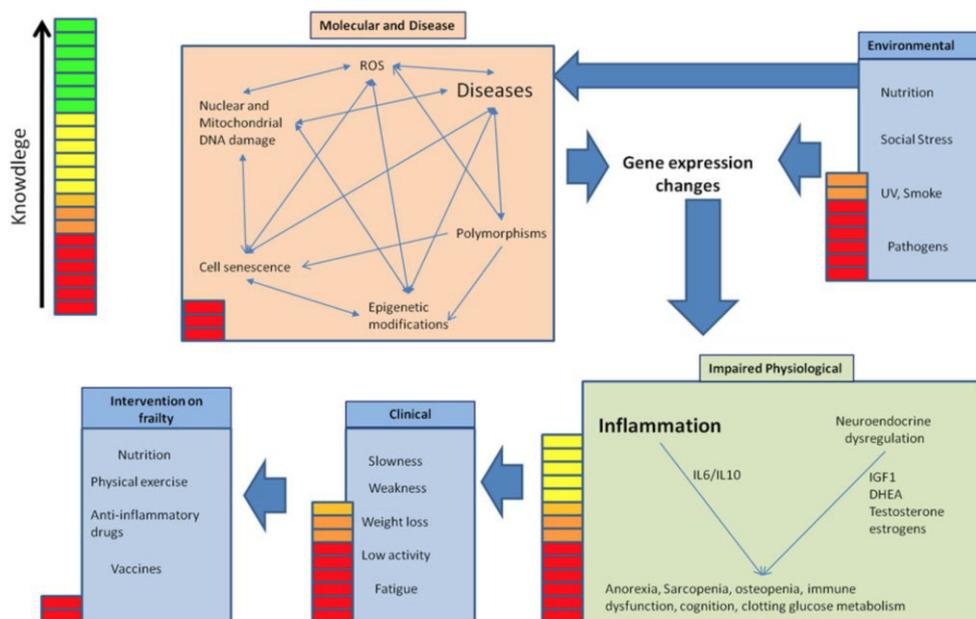


Abbildung 3: Intervention-Frailty , Quelle: (Mocchegiani *et al.*, 2010)

Die komplexen Zusammenhänge zeigen, dass eine veränderte Genexpression, einerseits auf zellulär-molekularer Ebene, durch Zellalterung, Sauerstoffradikale ROS, mitochondriale Dysfunktion, epigenetische Faktoren oder durch eine akute Erkrankung ausgelöst werden kann. Andererseits kann sie durch Umwelteinflüsse, Ernährung, UV-Strahlung, Nikotin-abusus oder sozialen Stress verstärkt werden. Ferner können Inflammation und neuroendokrine Dysregulation zur typischen Klinik der Frailty führen. (Mocchegiani *et al.*, 2010) Die Prävalenz wird im Alter von 60-69 Jahren mit 6,5% und ab 90 Jahren mit 65% angegeben. (Gale *et al.*, 2015) Im Alter von 64-74 Jahren sind Frauen mit 8,5% und Männer mit 4,1% betroffen. (Syddall *et al.*, 2010) Für eine effiziente Prävention sind Kenntnisse über Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Frailty notwendig.

Frailty ist kein klinischer Endpunkt. Bei rechtzeitiger Intervention ist sie reversibel. Dies ist ein wesentlicher Präventionsgedanke, wie in Abbildung 10 (S. 22), Kapitel 3 dargestellt. Da Frailty eine häufige und fortgeschrittene Form des Alterns ist, können vertiefte Kenntnisse über Alterungsprozesse hilfreich sein. Wenn das Altern außer Kontrolle gerät und lebensnotwendige Prozesse nicht geordnet ablaufen, ist die gesunde Lebensspanne in Gefahr und das Altern wird zu einer chronischen Erkrankung. (Morley *et al.*, 2013)

2 Das Altern

„Altern ist der Verfall physiologischer Kapazität mit der Zeit“. (Finch, 2009)

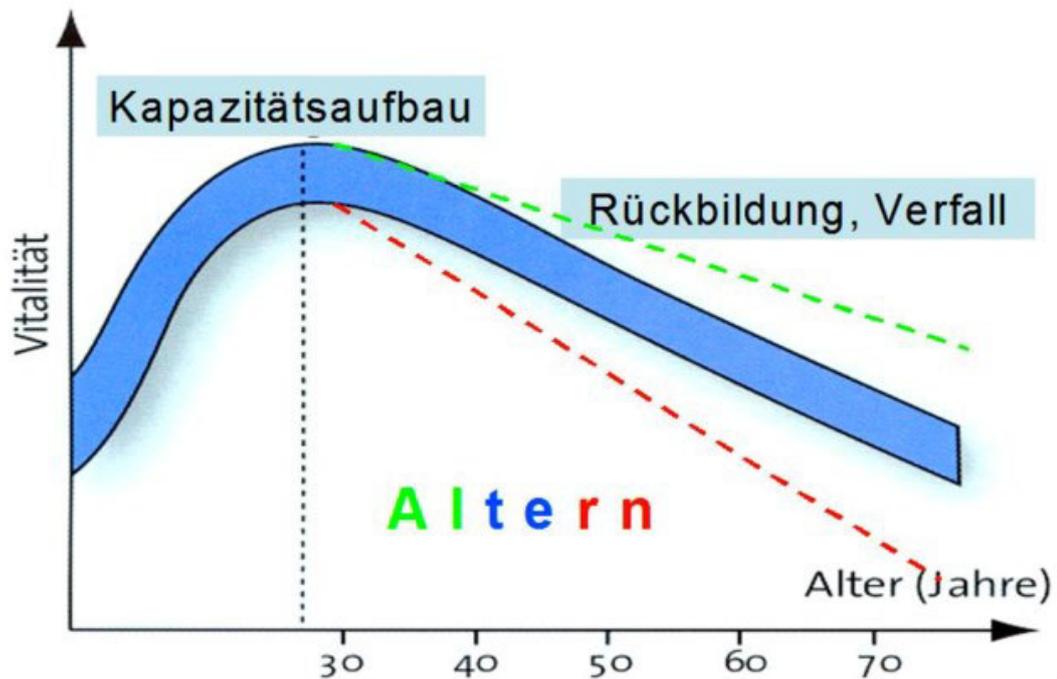


Abbildung 4: Kapazitätsaufbau und –verfall im Verlaufe der Zeit. Die grüne Linie zeigt eine Optimierungschance durch die Verlangsamung der Alterungsprozesse, Quelle: Römmler

In Abbildung 4 ist links die Adoleszenz dargestellt, die man als Erwachsener üblicherweise im Alter zwischen 20 und 30 Jahren mit einer maximalen Kapazitätsausstattung abgeschlossen hat. In den nachfolgenden Jahren und Jahrzehnten entwickelt sich fortlaufend die Degeneration, der Verfall. Jede Spezies, also auch der Homo sapiens, altert auf ihre spezielle, artgerechte Weise. Abweichungen vom Mittelwert der Population sind durch das „persönliche Altern“ zu erklären. Biomarker des persönlichen Alterns reflektieren individuelle Einflüsse der Genetik, der Lebensführung und der Umweltbedingungen. Jeder Mensch altert unterschiedlich. Männer haben eine höhere epigenetische Alterungsrate als Frauen. Frauen altern zwar insgesamt langsamer als Männer, aber nach der Menopause beschleunigt sich das Altern erheblich. (Horvath *et al.*, 2016) Horvath entwickelt ein Instrument, um alle Daten aus unzähligen Gewebeproben auszuwerten. Diesen Algo-

rhythmus nennt er „Horvath´s Clock“. Diese Uhr funktioniert bei allen Menschen, in allen Geweben und Organen. Das DNA-Methylierungsalter (Horvath, 2013) beantwortet die Frage, „wie alt bin ich“. Die Beantwortung führt zu dem Resultat, Menschen altern unterschiedlich! (Wyss-Coray, 2016) Das chronologische Alter entspricht nicht dem biologischen Alter. (Burkle *et al.*, 2015) Um die Variabilität des biologischen Alterns bei jungen Menschen zu beurteilen, die noch keine altersbedingten Krankheiten entwickelt hatten, untersuchten Belsky et al. junge Individuen desselben chronologischen Alters prospektiv über 12 Jahre, diese variierten in ihrem "biologischen Altern" erheblich. Schon vor der Mitte des Lebens kann man Personen in Kollektive fassen, die schneller altern, die weniger körperlich fit sind, was auch die Kognition und Hirnalterung betrifft. Die Betroffenen gaben selbst an bei schlechter Gesundheit zu sein und sahen auch älter aus. Das gemessene biologische Alter bei jungen Erwachsenen kann verwendet werden, um Einblicke in mögliche Ursachen des Alterns zu gewinnen. (Belsky *et al.*, 2015) **Altern ist ein Prozess, bei dem Organismen die Fähigkeit verlieren, den Stress des Lebens effektiv zu bewältigen bzw. die physiologische Homeostase zu bewahren.** Diese pathophysiologischen Prozesse könnten auftreten, weil ein Organismus seinen Körper gegen Stress nur für die Zeit, die für eine effektive Reproduktion benötigt wird, schützen kann, für darüber hinaus gehende Leistungen war der Selektionsdruck zu gering. (Tung, Iqbal, 2007) Allgemeine Alterungsprozesse sind mit zahlreichen biochemischen Veränderungen assoziiert. Letztlich führen sie zu gestörten Funktionsabläufen, insuffizienten Reparaturmechanismen und verstärken damit den fortlaufenden Verfall des Organismus. (Römmler, 2014. S. 3-10) Weiterhin von Bedeutung ist, dass chronische entzündliche Erkrankungen den Alterungsprozess beschleunigen können. (Straub *et al.*, 2001) **Der Alterungsprozess ist eine Kettenreaktion innerhalb eines globalen Systems.** Das Immunsystem, das endokrine und das nervöse System interagieren mittels Zytokinen, Hormonen und Neurotransmittern.

Die Interaktion ist abhängig von spezifischen Rezeptoren und entsprechenden Signalwegen in Zielzellen. Während des Alterns treten auf vielen Ebenen dieser globalen Systeme Veränderungen auf, die von oxidativer Schädigung, nicht-enzymatischer Glykosylierung, pathologischen Ablagerungen und mitochondrialen Mutationen abhängen. (Osiewacz, Bernhardt, 2013) Und ebenso abhängen von Defekten in der Zellzykluskontrolle, mitotischer Dysregulation, Genominstabilität, Telomerverkürzung und anderen chromosomalen Pathologien. (Shklovskii, 2005) Die Alterungsforschung hat in den letzten Jahren einen beispiellosen Fortschritt erlebt, vor allem mit der Entdeckung, dass die Alterungsrate im Prinzip sehr variabel ist und durch genetische Wege und biochemische Prozesse, die in der Evolution konserviert sind, kontrolliert wird.



Abbildung 5: Bedeutende Kennzeichen des Alterns 1. genomische Instabilität, 2. Telomerabrieb, 3. epigenetische Veränderungen, 4. Verlust der Proteostase, 5. deregulierte Nährstoffsensoren, 6. mitochondriale Dysfunktion, 7. zelluläre Seneszenz, 8. Stammzell-Erschöpfung und 9. veränderte interzelluläre Kommunikation. Quelle: (Lopez-Otin *et al.*, 2013)

Lopez-Otin et al. fassen diese Erkenntnisse in neun vorläufige Kennzeichen des Alterns zusammen: 1. Genomische Instabilität, 2. Telomerabrieb, 3. Epigenetische Veränderungen, 4. Verlust der Proteostase, 5. Deregulierte Nährstoffsensoren, 6. mitochondriale Dysfunktion, 7. Zelluläre Seneszenz, 8. Stammzell-Erschöpfung und 9. veränderte interzelluläre Kommunikation. Abbildung 5 zeigt das Schema mit neun Kennzeichen des Alterns, die in dieser Übersicht beschrieben werden. (Lopez-Otin *et al.*, 2013)

Der Prozess der Alterung verändert das Zusammenspiel des Immunsystems, des endokrinen Systems und des Nervensystems. **Eine Verschlechterung des Immunsystems und des endokrinen Systems während des Alterns trägt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei.** Die Endokrinosynthese moduliert das Immunsystem und die Immunosynthese verändert das endokrine System. Die altersbedingten Veränderungen der beiden Systeme liefern Beispiele für das Zusammenspiel beider Systeme. Während des Alterns beeinträchtigen sich beide Systeme in einer ungünstigen Weise. (Straub *et al.*, 2000) Das Altern eines Systems geht mit dem Altern eines anderen Systems einher. Globale Systeme wie das Immunsystem, das Hormonsystem und das Nervensystem spielen eine zentrale Rolle bei der Verknüpfung verschiedener Organsysteme. Die Interaktion der Organsysteme wurde im Evolutionsprozess notwendig, um den Informations- und Stoffaustausch zu gewährleisten. Bei mehrzelligem Gewebe ist der Austausch zwischen verschiedenen Zellen innerhalb des Zellverbandes und zwischen verschiedenen Organen essenziell. Mehrzellige Lebewesen produzieren Faktoren wie Zytokine und Zytokinantagonisten, die sich ständig wechselseitig beeinflussen. Wird das ganze System noch komplexer, so sind Nervenfasern, Lymphbahnen und Blutgefäße am Austausch maßgeblich beteiligt. (Straub 2006- S. 245-256) Da die Alterung kein ausschließlich zellbiologisches Phänomen ist und an die allgemeinen Veränderungen der interzellulären Kommunikation gekoppelt ist, kann die Alterung auf dieser Ebene moduliert werden. Hier wird der präventive Ansatz durch blutübertragene systemische Faktoren deutlich. (Conboy *et al.*, 2005), (Loffredo *et*

al., 2013), (Villeda *et al.*, 2011) Im Laufe des Alterungsprozesses kommt es zu typischen Veränderungen einzelner Zellen. Verändert sich die DNA einer Zelle, treten zunehmende Störungen auf. Dadurch sind das Wachstum und die Funktion dieser Zelle beeinträchtigt. Der Zellzyklus der Teilung und die Reproduktion sind dadurch gestört. Die DNA-Reparaturmechanismen sind für die Aufrechterhaltung der Integrität der DNA verantwortlich. Durch den Alterungsprozess versagen diese Reparaturmechanismen zunehmend. (Sosinska *et al.*, 2016) Die mitochondriale DNA weist ebenfalls zunehmende Störungen auf. Dadurch ist die Energiebereitstellung beeinträchtigt. Die antioxidativen Prozesse in der Zelle gehen verloren, damit können sich vermehrt Sauerstoffradikale bilden. Diese können verschiedene Strukturen und Moleküle zerstören, da die Gegenmaßnahmen immer weiter zurückgehen. Funktion und Struktur der Zelle werden ebenfalls durch Glykosylierung und Azetylierung beeinträchtigt. Diese Veränderungen der Zelle kann ein Organsystem verändern und ein verändertes Organsystem wiederum ein nachgeschaltetes. Dabei spielen das Immunsystem, das Hormonsystem und das Nervensystem eine zentrale Rolle. Der Alterungsprozess schließt alle globalen Systeme ein. Es altert also nicht ein System getrennt von dem anderen, sondern es altert das gesamte neuro-endokrine-immune-Netzwerk.

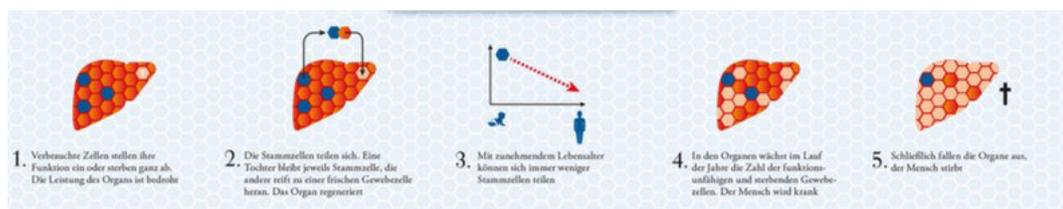


Abbildung 6: Alterndes Gewebe

1. Verbrauchte Zellen stellen ihre Funktion ein oder sterben ganz ab. Die Leistung des Organs ist bedroht. 2. Die Stammzellen teilen sich. Eine Tochter bleibt jeweils Stammzelle, die andere reift zu einer frischen Gewebezelle heran. Das Organ regeneriert. 3. Mit zunehmendem Alter können sich immer weniger Stammzellen teilen. 4. In den Organen wächst im Lauf der Jahre die Zahl der funktionsunfähigen und sterbenden Gewebezellen. Der Mensch wird krank. 5. Schließlich fallen die Organe aus, der Mensch stirbt. (Horvath, 2013), (Lopez-Otin *et al.*, 2013), Quelle: DIE ZEIT Nr.15/2017

Die Alterung von diversen Zellen und Geweben, wie in Abbildung 6 dargestellt, verläuft im Organismus nicht synchron, sondern kann variieren, wie Altersmarker und klinische Endpunkte im Verlauf zeigen. (Burkle *et al.*, 2015)

Die Pathogenese von Frailty ist mit den Alterungsprozessen assoziiert. Auch viele der häufigen Erkrankungen im Alter sind vor allem auf diese höheren Lebensjahre konzentriert und nur wenig bei Jüngeren anzutreffen. So hat das chronologische Lebensalter einen logarithmischen Einfluss auf das Krankheits- und Mortalitätsrisiko (Milman, Barzilai, 2015) und auf die Expression von Frailty (Rockwood *et al.*, 2017) und „Altern“ stellt somit den größten Risikofaktor für Morbidität und Mortalität dar. In Abbildung 7 wird der logarithmische Anstieg der Mortalität im Verlaufe der Lebenszeit für die USA 2014 gezeigt. Damit werden die altersbedingten Risikosteigerungen um das 10- bis 100- bis 1000-fache erfasst. Demgegenüber erscheinen Risikosteigerungen um das 2-3-fache durch Cholesterinerhöhungen fast vernachlässigbar.

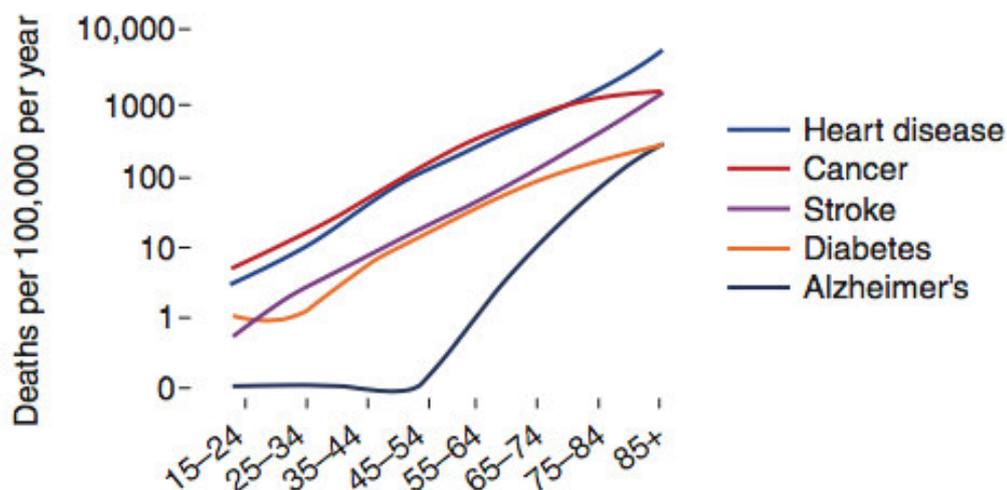


Abbildung 7: „Chronisches Altern“ als Risikofaktor für frühe Mortalität, Quelle (Milman, Barzilai, 2015)

2.1 Das Altern des endokrinen Systems

Alle großen Drüsen des Hormonsystems erleben einen altersabhängigen Niedergang. So nehmen die Blutspiegel der Geschlechtsdrüsen (Östrogen,

Progesteron und Testosteron) und der Nebennierenrinde (DHEA, Androstendion und Aldosteron) sowie der Hirnanhangsdrüse, das Wachstumshormon GH ab. Die Vitamin-D- und Melatonin-Synthese in Darm, Leber, Haut und Niere nehmen ab und ebenso in der Schilddrüse die Bildung von Calcitonin. Auch das IGF-1 (Insulin-like-growth-Faktor) nimmt mit zunehmendem Alter ab, weil es in der Leber vermindert gebildet wird. Die Blutspiegel des Kortisols bleiben relativ stabil, da es sehr wahrscheinlich die generell geringere Nebennierenaktivität im alternden Organismus zu einer niedrigeren Gesamthormonproduktion führt. Follikel-Stimulierendes Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH) steigen im Alter. Da die Leistungen der peripheren Drüsen, der Geschlechtsdrüsen und der Nebennierenrinde nachlassen, versucht das übergeordnete Steuerungszentrum im Hypothalamus und in der Hypophyse frustriert zu stimulieren. Hypothalamus und Hypophyse werden durch den altersbedingten Defekt der Gonaden stimuliert. (Straub, 2006. S. 247-249)

2.2 Das Altern des neurogenen Systems

Im Alterungsprozess des autonomen Nervensystems sind sowohl Anteile des sympathischen als auch des parasympathischen Nervensystems betroffen. Dies zeigt sich in dem Verlust der Erweiterung der Pupillenfläche und der Verminderung der Herzratenvariabilität. Die Pulsrate wird starrer und kann sich weniger an die Erfordernisse anpassen. Es kommt zum Anstieg der sympathischen Nervenaktivität und zum Anstieg der sympathischen Antwort auf Reize. Die Bereitschaft zur Anpassung an sich schnell ändernde Umgebungsbedingungen im höheren Alter lässt nach. „Das System wird steifer“. Die Fähigkeit der regulatorischen Gefäßverengung und der Plasmaspiegel des Noradrenalins nehmen im Alter zu. Obwohl die Nervenversorgung im Gewebe mit sympathischen Nervenfasern abnimmt, nimmt die Aktivität der sympathischen Nervenfasern im Muskelgewebe zu. Dies trifft zum Beispiel in den Tränendrüsen, in den Lymphknoten, in der

Milz, in der Niere, in den Bronchen, den Herzkranzgefäßen und den Arterienwänden zu. Möglicherweise wird die verminderte Nervenfaserversorgung durch erhöhte Noradrenalin-Blutspiegel kompensiert. Die erhöhte Produktion von Noradrenalin korreliert mit einer geringeren Lebenserwartung. (Reuben *et al.*, 2000) Der im Alter ansteigende Blutspiegel des Neurotransmitters Noradrenalin und des Hormons Kortisol korreliert in Relation zu den anderen Hormonen, die absinken. (Straub, 2006. S. 252)

Die Herzratenvariabilität dient zur Analyse des vegetativen Nervensystems und kann das biologische Alter ermitteln.

Das Altern, das für Neurodegeneration und Demenz von grundlegender Bedeutung ist, beeinflusst jedes Organ im Körper und scheint zum Teil in einer blutbasierten Signatur zu codieren. In der Tat haben sich Faktoren in der Blutzirkulation gezeigt (Parabiose), die das Altern beeinflussen und zahlreiche Organe, einschließlich des Gehirns, verjüngen können. (Wyss-Coray, 2016)

2.3 Das Altern des immunologischen Systems

Mit zunehmendem Alter können Phagozyten fremdes oder körpereigenes Material immer schlechter aufnehmen. Neben diesem Defekt produzieren die Phagozyten aber auch zunehmend Zytokine wie Tumornekrosefaktor TNF und Interleukin IL-6. Der Anstieg dieser Zytokine ist mit einer geringeren Lebenserwartung verknüpft. Darüber hinaus ist die Wanderung der Phagozyten und der dendritischen Zellen durch den Körper verlangsamt, so dass die „Immunüberwachung“ im Körper schlechter wird. Lymphozyten zum Beispiel verlangsamen die Reproduktionsrate und die NK-Zellen, natural-killer-cells zeigen Funktionseinbußen wie Abfall von IL-2, sodass die schnelle Anpassung an Infektionserreger vermindert wird. Ein weiteres Phänomen ist die Unfähigkeit der B-Lymphozyten, sich wegen des Verlustes des eigenen Repertoires an neue Infektionserreger anzupassen. Des Weiteren werden wichtige Handwerkzeuge, die bei der Präsentation des

Fremdmaterials durch Antigen-präsentierende Zellen notwendig sind, zunehmend weniger exprimiert, sodass der notwendige enge Kontakt dieser Zellen und der T-Lymphozyten aufgehoben wird. Solche Handwerkzeuge sind HLA-Klasse-II-Moleküle wie B7-2 und CD-28. Die Zytokine sind die Botenstoffe der Immunzellen. Typische Muster der von T-Lymphozyten freigesetzten Zytokine sind im Rahmen bestimmter Infektions- und Autoaggressionskrankheiten zu beobachten. Im Alterungsprozess verändert sich ein ausgeglichenes Zytokinmuster, indem es vermehrt Antikörper bildet und nur mit einer geringeren zellulären Attacke der T-Lymphozyten reagieren kann. Daneben ist für die Alterung auch der zunehmende Funktionsverlust des Thymus mit einem Niedergang der T-Lymphozyten verantwortlich. Von weiterer Bedeutung für die Alterung des Immunsystems ist die generelle Alterung des hämatopoetischen Systems. (Straub, 2006. S. 247-249) Menschen mit einer guten Immunzellreproduktionsrate und starker Phagozytenaktivität haben eine höhere Lebenserwartung. (Pawelec, Solana, 1997)

2.4 Altern des mitochondrialen Systems

Mitochondrien sind Organellen von eukaryotischen Zellen mit verschiedenen Funktionen. Am bekanntesten ist ihre Rolle in der Energietransduktion, die zur Bildung von ATP führt. Als Nebenprodukte dieses Prozesses werden reaktive Sauerstoffspezies (ROS) gebildet, die einerseits zur Abwehr von Mikroben nützlich sind. Zum anderen können sie verschiedene Arten von Molekülen beschädigen, die zu einer mitochondrialen Dysfunktion führen. **Die Aufklärung dieses Netzwerks ist der Schlüssel zum Verständnis komplexer biologischer Prozesse wie Alterung und der Entwicklung altersbedingter Krankheiten.** (Fischer *et al.*, 2012) . Die klonale Ausdehnung von mtDNA-Mutationen führt zu einer mitochondrialen Dysfunktion und beeinträchtigt die Zellatmung. Eine mitochondriale Dysfunktion in Verbindung mit einer veränderten mitochondrialen Dynamik ist eine wichtige Triebfeder für das Altern. Interventionen zur Verbesserung der mitochondrialen Funktion, wie zum Beispiel die Hypo-Hyperoxy-Intervall-Therapie

(IHHT) können die Symptome des Alterns dämpfen. (DeBalsi *et al.*, 2017) (Osiewacz, Bernhardt, 2013)

2.5 Genetik/Epigenetik, Gentoikologie

Epigenetische Prozesse spielen eine Rolle bei extremer Langlebigkeit und gesunder menschlicher Alterung. Epigenetische Biomarker des Alterns, als "epigenetische Uhr" bekannt, können anhand der DNA-Methylierungsstufen von peripheren mononuklearen Blutzellen (PBMCs) gemessen werden. Es zeigt sich ein Unterschied zwischen dem chronologischen und biologischen Alter. (Horvath *et al.*, 2015) Das DNA-Methylierungsalter konnte im Blut, im Speichel und in Hirnproben gemessen werden und die kumulative Wirkung eines epigenetischen Instandhaltungssystems messen. (Horvath, 2013) Epigenetische Alterungsraten sind signifikant mit Geschlecht und Ethnizität und in geringerem Maße mit CHD-Risikofaktoren verbunden. Die intrinsische epigenetische und die extrinsischen epigenetischen Alterungsraten des Blutes sind abhängig von der Blutzellzahl und dem Alter des Immunsystems. (Horvath *et al.*, 2016) Der Phänotyp der Hundertjährigen lässt auf ein gemeinsames Merkmal einzelner Nukleotidpolymorphismen (SNPs) schließen. Die Gensequenzierung hat zu Entdeckungen von funktionellen Genvarianten geführt, die mehrere der hundertjährigen Phänotypen besitzen. Diese Entdeckungen haben zu den strategischen Entwicklungen von Medikamenten geführt, die das Altern verzögern und die Gesundheitspanne verlängern können. (Milman, Barzilai, 2015)

2.6 Hautalterung

Die Hautalterung, wie sie an den exponierten Hautpartien sichtbar wird, spiegelt dramatische Veränderungen in der Struktur und Funktion der extrazellulären Bindegewebsmatrix wider. Das elastische Fasernetzwerk, das für die physiologische Elastizität und Elastizität der normalen Haut verantwortlich ist, erfährt abbauende Änderungen, die zum Verlust funktioneller elastischer Fasern führen. Die menschliche Haut mit einer Fläche von 1,6-

2 qm, einer Dicke von 1,5-4 mm und einem Gewicht von bis zu 10 kg hat wesentliche Funktionen: Die Haut als Barriere, immunologische Aktivität, sensorische Funktion, Temperaturregelung, Respiration, Soziosexuelle Kommunikation und eine endokrine Funktion, einschließlich der Vitamin D Synthese. Die menschliche Haut ist einerseits Hormonziel andererseits eine endokrine Drüse aus hochaffinen Rezeptoren, wie z. B. mehrere Rezeptoren für Peptidhormone und Neurotransmitter, Steroid- und Schilddrüsenhormone. Hormone zeigen eine breite Palette von biologischen Aktivitäten auf der Haut mit deutlichen Auswirkungen durch das Wachstumshormon, IGF-1, Neuropeptide, Sexualhormone, Glukokortikoide, Retinoide, Vitamin D, Melatonin und Serotonin. Die menschliche Haut produziert, aktiviert oder inaktiviert metabolisch zahlreiche Hormone, die wahrscheinlich für die Hautfunktionen wichtig sind, aber auch für Funktionen des gesamten menschlichen Organismus, wie z.B. Sexualhormone, insbesondere bei älteren Individuen, IGF-1, Neuropeptide, Prolaktin, Katecholamine, Retinoide, Steroide und Vitamin D. Diese Funktionen werden in den meisten Fällen durch verschiedene Hautzellpopulationen in einer koordinierten Weise durchgeführt, was auf die endokrine Autonomie der Haut hinweist.

Die menschliche Haut ist die größte, periphere endokrine Drüse. (Zouboulis, 2004).

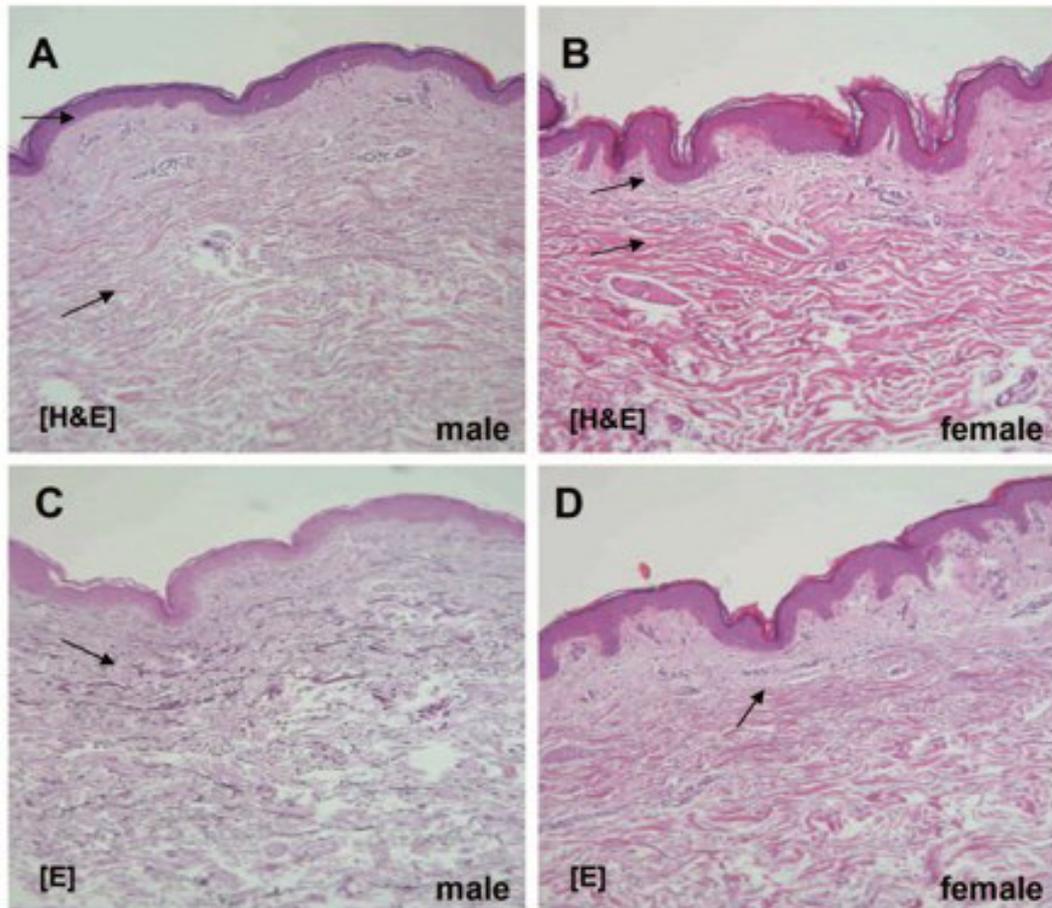


Abbildung 8: Hautalterung, Quelle: (Makrantonaki *et al.*, 2012)

Abbildung 8 zeigt den Vergleich Hautalterung zwischen männlicher (A und C) und weiblicher (B und D) endogen gealterter Haut. Die Unterschiede zwischen weiblicher und männlicher Haut sind dargestellt: Die Dermis der männlichen Haut ist dicker im Vergleich zur weiblichen. Epidermis und Subcutis sind im Vergleich in der weiblichen Haut stärker.

Die Mechanismen, die zur Hautalterung führen, sind wichtig geworden. Die meisten altersbedingten morphologischen Hautveränderungen werden durch eine Kombination von intrinsischen Faktoren, wie z.B. durch Genetik, Hormone und extrinsische, wie z. B. durch UV Licht, Rauchen, Umweltverschmutzung ausgelöst (Makrantonaki *et al.*, 2015)

Gealterte Haut zeigt eine gestörte Lipidbarriere, gestörte Angiogenese, verminderte Schweißbildung, gestörte Immunfunktionen und verminderte Calcitriolsynthese sowie die Tendenz zur Entwicklung bestimmter gutartiger oder bösartiger Erkrankungen. Diese komplexen biologischen Prozesse umfassen endogene und exogene Faktoren. Die Theorien der zellulären Seneszenz, der Telomerverkürzung und der verminderten proliferativen Kapazität, der mitochondrialen DNA-Einzelmutationen, die Entzündungstheorie und die der freien Radikale versuchen, den biologischen Hintergrund des globalen Alterungsprozesses, der sich in der Haut widerspiegelt, zu erklären. (Nikolakis *et al.*, 2013) Intrinsische Strukturveränderungen treten als natürliche Folge des Alterns auf und sind genetisch determiniert. (Farage *et al.*, 2008) Die Hautalterung ist ein komplexes biologisches Phänomen, das aus zwei Komponenten besteht; Intrinsische Alterung, die weitgehend genetisch bedingt ist und extrinsische Alterung durch Umweltbelastung, vor allem UV-Licht verursacht. (Jenkins, 2002) Jüngste Studien haben gezeigt, dass Sexualhormone eine Vielzahl von biologischen und immunologischen Wirkungen in der Haut manifestieren. Östrogen erhöht die Kollagensynthese, und Östrogen und Progesteron unterdrücken die Kollagenolyse durch Verringerung der Matrixmetalloproteinaseaktivität in Fibroblasten, wodurch die Hautdicke beibehalten wird. Östrogen hält die Feuchtigkeit der Haut durch Erhöhung der Säure-Mukopolysaccharid- oder Hyaluronsäure-Niveaus in der Dermis. Progesteron erhöht die Sebumsekretion. Östrogen beschleunigt die kutane Wundheilung. (Kanda, Watanabe, 2005) Die intrinsische Hautalterung wird in erster Linie durch genetische Faktoren und den hormonellen Status bestimmt. Es spiegelt den gleichen degenerativen Prozess wie in allen anderen Organen wider. **Die Hautfunktion ist einer der am meisten beeinflussbaren Parameter.** Die hormonellen Einflüsse umfassen reduzierte Hypophyse-, Nebennieren- und Gonadensekretion. Die hormonellen Veränderungen des Alterns führen zur Entwicklung eines spezifischen Körper- und Haut-Phänotyps. Bis zu einem Drittel ihres Lebens verbringen postmenopausale Frauen oder alternde Männer, PADAM mit

Östrogen- oder Androgenmangel. Die Haut hat nicht nur eine Schutzfunktion für den Organismus sie ist auch eine aktive periphere endokrine Drüse, die sogar effektive Hormone in den Kreislauf freisetzt. Der Untergang der Eierstockfunktion in der Menopause der Frau und der Niedergang der Hormonproduktion aus den männlichen Geschlechtsorganen haben eine so umfassende Bedeutung für den Alterungsprozess, dass die oben beschriebenen Hautfunktionen zur Supplementierung der fehlenden Hormone genutzt werden könnten. **Die lokale transdermale Hormonsubstitution in der Meno- und Adrenopause, von zum Beispiel Estradiol, Progesteron, DHEA und Testosteron, dargestellt in Abbildung 9, ist durch den Schwammkollagen-Liposomen-Komplex von großer therapeutischer Bedeutung.** (Zouboulis Ch, 2003)



Abbildung 9: Patentierte Vesigel-Technologie, Quelle: (Swatschek *et al.*, 2002)

Intrinsische, chronologische Hautalterung ist gekennzeichnet durch Atrophie der Haut, dem Verlust der Elastizität und durch verlangsamte metabolische Aktivität. Die Alterungsprozesse beeinflussen die Haut. (Gilchrest,

1996) Der Hautkollagengehalt und die Knochenmasse, die in den Jahre nach der Menopause durch Östrogenmangel beeinflusst werden, sinken. Postmenopausale Frauen, die hormonelle Substitution erhielten, haben eine größere Hautdicke und ein lockereres Niveau als unbehandelte Frauen. (Callens *et al.*, 1996) (Mahoney *et al.*, 2009)

3 Frailty

„Frailty“ ist ein geriatrisches Syndrom mit mehreren Ursachen und negativen Begleitumständen, das durch verminderte Kraft, Ausdauer und reduzierte physiologische Funktion gekennzeichnet ist. Sie ist mehr als lediglich eine Sarkopenie. Der klinische Zustand der Frailty erhöht die Anfälligkeit eines Individuums für die Entwicklung einer Pflegebedürftigkeit und erhöht die Prävalenz für Morbidität und Mortalität“. (Morley *et al.*, 2013)

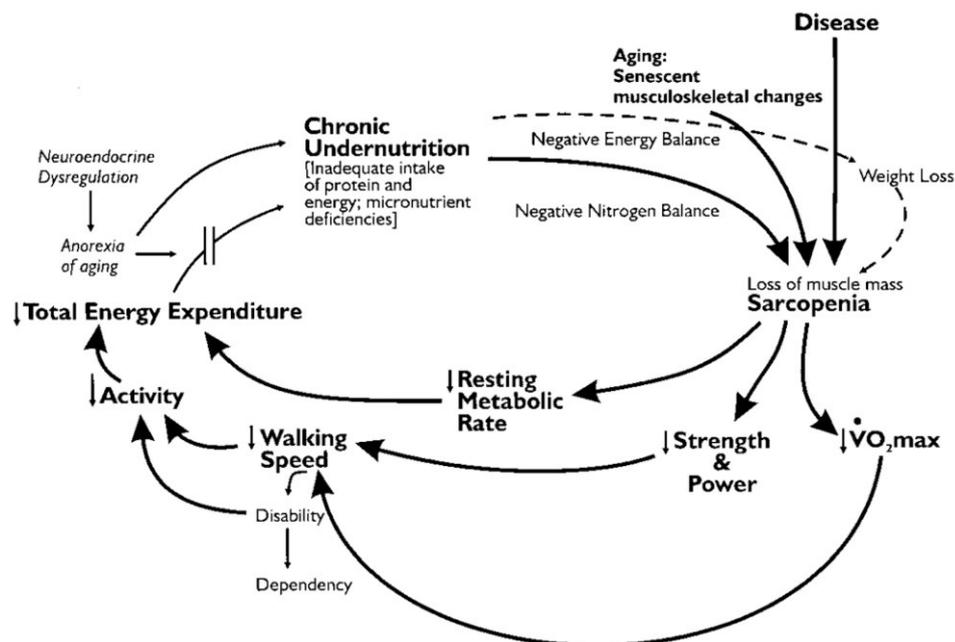


Abbildung 10: Frailty-Zyklus (Quelle: (Fried *et al.*, 1998))

Die 1949 geborene US-amerikanische Geriaterin und Epidemiologin Linda Fried arbeitete schon 1998 den sogenannten „Frailty-Zyklus“ aus. (Fried *et*

al., 1998) Der in Abbildung 10 dargestellte Frailty-Zyklus zeigt die Komplexität der Ursachen von Frailty und spiegelt die verschiedenen Einflussfaktoren wider. Viele dieser Faktoren verstärken die Ausprägung der Schwäche und führen zum Verlust der homöostatischen Fähigkeit. Es kommt dadurch zum Erliegen der Widerstandskräfte gegen Stressoren. Minimalste Belastungen können eine Funktionsstörung verursachen. Die verminderte Resistenz gegenüber Stressoren ergibt sich aus kumulativer Abnahme über mehrere physiologische Systeme, wie das endokrine, das immunologische und neurologische System.

Frailty repräsentiert eine dynamische komplexe Interaktion biologischer, psychologischer, kognitiver und sozialer Faktoren. (Kuzuya, 2012)

Durch die neuroendokrine Dysregulation kann es zur „Anorexie des Alterns“ kommen. Dadurch entstehen chronische Mangelsituationen an Proteinen, Vitaminen, Mikronährstoffen und Spurenelementen und es entsteht ein Energiedefizit.

Oxidativer-, nitrosativer Stress, die Seneszenz, akute Erkrankungen können die Gewichtsabnahme verstärken und über den Verlust der Magermasse und der Knochendichte entwickelt sich die sarkopenische Adipositas. Kraft, Ausdauer und der Grundumsatz verringern sich, was sich in einer verlangsamten Gehgeschwindigkeit zeigen kann. Körperliche Aktivitäten bleiben aus, es kommt zur totalen Verausgabung, zur Altersgebrechlichkeit. **Frailty führt in wenigen Jahren ohne Intervention zu Behinderung und zur Pflegebedürftigkeit und hat eine hohe Prävalenz für Morbidität und Mortalität.** Die Prävalenz für Frailty ist bei Personen über 80 Jahren deutlich erhöht. **Frauen sind fast doppelt so häufig betroffen wie Männer.** (Morley *et al.*, 2014a)

Obwohl Frailty und Behinderung häufig zusammentreffen, sind es tatsächlich zwei ganz verschiedene Zustände. Die Behinderung kann durch einen akuten Funktionsverlust entstehen, wie zum Beispiel durch einen Unfall, einen Schlaganfall oder eine Hüftfraktur, wie in Abbildung 11 A dargestellt. In

Abbildung 11 B wird die abnehmende Homöostase im Alterungsverlauf dargestellt. Frailty ist die Ursache für eine chronische variable Behinderung und deshalb geeignet für Präventions-, Rehabilitations- und Gesundheitsprogramme im Alter. **Der Übergang von no-frailty zu frailty ist fließend, aber auch reversibel.** Die Dynamik der Entstehung von Frailty hat die Option einer rasanten Verschlechterung oder einer Verbesserung. (Kuzuya, 2012).

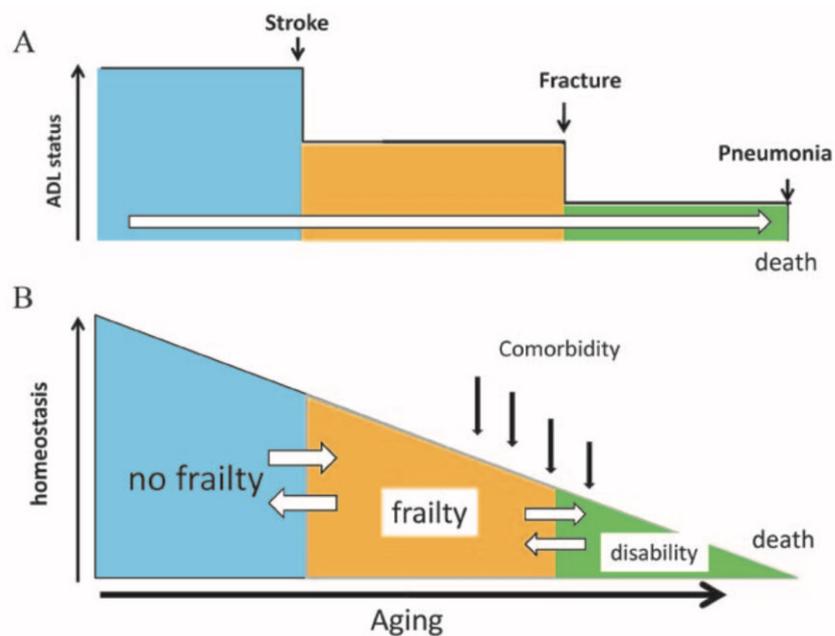


Abbildung 11: A Medizinisches Krankheitsmodell der Behinderung, B Frailty Modell der Behinderung (Quelle: (Kuzuya, 2012))

Frailty ist entweder physisch oder psychisch oder eine Kombination aus beidem. Man unterscheidet deshalb die physische Schwäche von der Multimorbidität. Die Multimorbidität beinhaltet kognitive und affektive Störungen des Zentralen Nervensystems. (Morley *et al.*, 2013)

Es gibt zwei Ansätze zur Definition der physischen Gebrechlichkeit, einerseits das Defizit-Modell und andererseits das Phänotyp-Modell. (Chen *et al.*, 2014) Das *Defizit-Modell* summiert die Anzahl der Beeinträchtigungen und Konditionen, die sich im Frailty-Index widerspiegeln und im *Phänotyp-Modell* werden 5 mögliche Komponenten bewertet: Gewichtsverlust, Erschöpfung, Schwäche, Langsamkeit, eingeschränkte körperliche Aktivität.

3.1 Ätiologie und Pathogenese der Frailty

Die multifaktoriellen Ursachen und Risikofaktoren der Frailty zeigt Abbildung 12. 1. Alterung (Soysal *et al.*, 2017), 2. Epigenetik/Genetik (Saum *et al.*, 2014a), 3. Lebensstil (Blaum *et al.*, 2005), 4. Infektionen (CMV) (Chen *et al.*, 2014) und 5. schädigende Umweltbedingungen sind Prädiktoren gebrechlich zu altern. (Kressig *et al.*, 2004). Die komplexen Prozesse führen zu chronischer Entzündung auf zellulärer und molekularer Ebene. Diese proinflammatorischen, immunologischen Prozesse laufen unkontrolliert ab und es kann zu Funktionsdefiziten an allen Organen kommen. (Römmler *et al.*, 2013) Sie führen zu somatischem und mentalem Kapazitätsverfall.

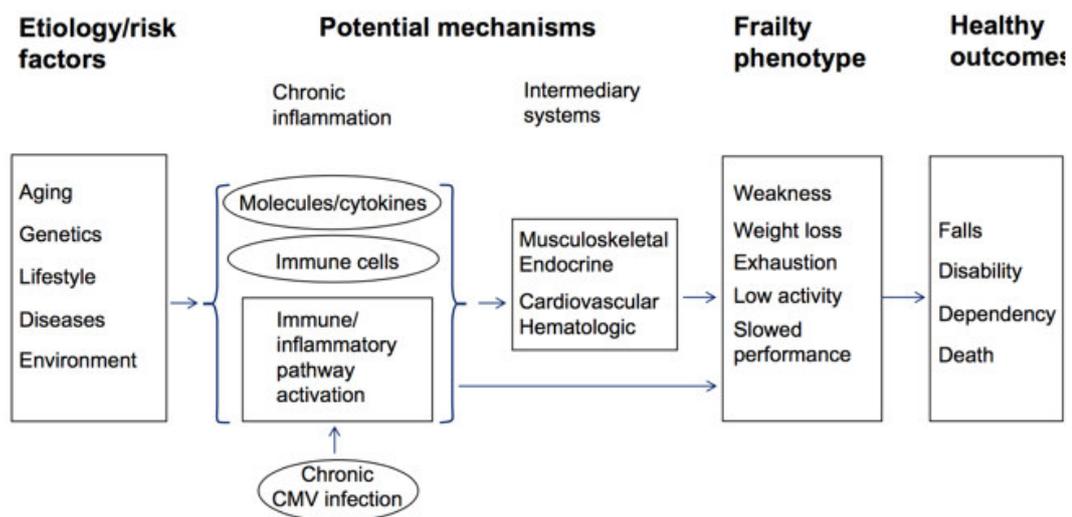


Abbildung 12: Ätiologie /Pathogenese der Frailty, Quelle: (Chen *et al.*, 2014)

Der anabole Hormonstatus ist ein starker Prädiktor und deutet auf eine generalisierte endokrine Dysfunktion im Frailty Syndrom hin. (Cappola *et al.*, 2009), (Maggio *et al.*, 2007) Dabei sind typischerweise GH, IGF-1, DHEA und Testosteron stark erniedrigt. (Shores *et al.*, 2006) Dies führt zur Abnahme der Muskelkraft und zu reduzierter Osteocalzinkonzentration. (Morley *et al.*, 1993) Die daraus resultierende verminderte Muskelmasse kann zur sarkopenischen Adipositas führen. (Morley *et al.*, 2013) Dabei kommt es zur Abnahme der Knochendichte, zur Zunahme der Körperfettmasse und so zur Entstehung der Sarkopenie. (Wittert *et al.*, 2003)

Ebenso ist der Lebensstil, wie Essgewohnheiten, körperliche Aktivitäten, Stress und schädigende Umweltbelastungen in der Atemluft und in den Lebensmitteln, wie Weichmacher, Lösungsmittel sowie Industriegifte, die zu einer gestörten Immuntoleranz führen, ätiologisch für Frailty bedeutsam. Übergewicht und Fettleibigkeit erhöhen über die Mediatoren im viszeralen Fett auch die Entzündungsfaktoren. Übergewicht ist assoziiert mit den Vorstufen der Gebrechlichkeit. (Blaum *et al.*, 2005) Ein schlechter Ernährungszustand kombiniert mit einem anabolen Hormonstatus führt zu Depression und Kognitionseinbußen. (Ucak *et al.*, 2013) Die kognitive Funktion ist bei präfrailty- oder frailty-Personen schlechter, die weniger widerstandsfähig sind. (Robertson *et al.*, 2014) Diese Faktoren haben Auswirkung auf die Balance des vegetativen Nervensystems und beeinflussen damit die Herzratenvariabilität. (Chaves *et al.*, 2008)

Die komplexen Wechselwirkungen zwischen den Genen, den sozialen Beziehungen, den Umweltbedingungen, den Lebensstilen und die individuelle Stresstoleranz machen das individuelle Risiko aus, altersgebrechlich zu werden. (Chen *et al.*, 2014) **Dennoch ist es kein Schicksal, so oder so zu altern.** Lebensstilfaktoren können Gene modulieren, sowohl aktivieren als auch inaktivieren. Der Adipositas Forscher George Bray hat es folgendermaßen formuliert: „Die Gene laden die Pistole, und die Umwelt drückt ab“ (Bray, Champagne, 2009)

Eine neuroendokrine Dysregulation kann zu einer chronischen Mangelernährung führen. (Guigoz, 2012) Diese wiederum führt zu Muskelschwund und Sarkopenie. (Ali, Garcia, 2014) Belastbarkeit, Kraft und Ausdauer sind dadurch gemindert, die maximale Sauerstoffaufnahme und der Grundumsatz sind reduziert. Es kommt zur Erschöpfung. (Saad *et al.*, 2017)

Chronische Entzündungen, wie CMV-Infektion sind wahrscheinlich ein wichtiger pathophysiologischer Prozess, der direkt und indirekt durch an-

dere physiologische Zwischensysteme wie das muskuloskeletale, endokrine und hämatologische System zum Frailty-Syndrom beiträgt. (Chen *et al.*, 2014)

Komorbiditäten summieren die Defizite. **Ältere Menschen akkumulieren gesundheitliche Defizite.** Je größer die Defizite umso größer das Risiko der Frailty zu erliegen. Menschen im gleichen Alter haben unterschiedliche Grade des Risikos. Ob eine Person frail erkrankt, hängt von der individuellen Disposition ab, in der sich diese zum Zeitpunkt des Eintreffens der schädigenden Noxen befindet. Gutes genetisches Material, eine gesunde Lebensführung bieten Widerstand gegen die Auslöser von Frailty. (Rockwood, 2016)

Wechselwirkungen zwischen Entzündungswegen, bioaktiven Hormonen, Mitochondrien, der Ernährung und den Genen haben eine entscheidende Bedeutung für molekulare und physiologische Veränderungen bei der Entstehung der Altersgebrechlichkeit. Die chronische Entzündung ist dabei wahrscheinlich ein zentraler pathophysiologischer Prozess. (Mocchegiani *et al.*, 2010) Durch die Zellalterung erhöhen sich die entzündlichen Zytokine: IL-6, TNF-alpha und IL-1 β . (Johar *et al.*, 2014)

Die Rolle der neuroendokrinen Veränderungen in der Entstehung des Frailty-Syndroms zeigt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Dysregulation. Diese bestätigt sich in der täglichen Cortisol-Sekretion bei Untersuchten mit Frailty-Status. Sie zeigten eine veränderte Cortisol-Reaktion mit erniedrigten Morgen- und erhöhten Abend-Cortisol-Spiegel im Speichel. (Johar *et al.*, 2014) Eine Querschnittsanalyse bei 3537 älteren Erwachsenen aus der ESTHER-Kohorte hat einen Zusammenhang von Frailty und der Länge der Telomere gezeigt. (Saum *et al.*, 2014b) Ein multipler Hormonmangel führt zur Anämie (Maggio *et al.*, 2015), (Guralnik *et al.*, 2004) (Gaskell *et al.*, 2008), (Skjelbakken *et al.*, 2005), (Romero-Ruperto *et al.*, 2015)

Die psychosomatische Medizin stellt bei der Entstehung von Frailty neben den biologischen Faktoren verstärkt die psychosozialen Faktoren in den Vordergrund. Hierbei handelt es sich um Einflüsse, die aus dem sozialen Umfeld auf den Betroffenen einwirken. Ungünstige psychosoziale Faktoren sind belastende, unzuverlässige Familienverhältnisse und unüberschaubare, unstrukturierte, chaotische Umgebungsbedingungen, die zu Überforderung führen. Ein daraus resultierendes verringertes Selbstwertgefühl schwächt die generalisierten Widerstandsressourcen gegen Krankheit und damit gegen Frailty. Diese biologische und psychosoziale Pathophysiologie führt zur typischen Klinik des Frailty-Syndroms. (Robertson *et al.*, 2014)

3.1.1 Hormonelle Dysregulation und Frailty

Typisch für das Alterssyndrom Frailty ist eine generalisierte endokrine Dysfunktion. (Cappola *et al.*, 2009) Das erhebliche multiple Hormondefizit ist Folge der Adrenopause, der androgenen Gonadopause, der Menopause und der Somatopause, in Tabelle 1 dargestellt.

Adrenopause	DHEA-S
Gonadopause	Testosteron, (freies Testosteron), DHT
Somatopause	IGF-1 (Wachstumshormon)
Menopause	Estradiol, Progesteron

Tabelle 1: Labordiagnostik bei Verdacht auf Defizite im anabolen Hormonstatus, Quelle: (Römmler, Kreuzer, 2001)

Die Prävalenz von Frailty steigt mit abnehmendem anabolen Hormonstatus (Hyde *et al.*, 2010), wie beispielsweise der Vergleich von Subgruppen in den diversen Quintilen der androgenen Blutspiegel gezeigt hat (Cappola 2009, Maggio 2007). Er ist ein starker Prädiktor für die Entstehung der Altersgebrechlichkeit. (Römmler, 2003)

Speziell die Abnahme der Blutplasmakonzentration von Testosteron, DHEA-S und IGF-1 bei älteren Männern und Frauen tragen für die schlechter werdende Regenerations- und Funktionsfähigkeit der Organe bei und

sind hochsignifikant mit der Prognose und den klinischen Endpunkten der Frailty, wie Invalidität und Mortalität assoziiert. (Maggio *et al.*, 2007),

Der Alterungsprozess wird von hormonellen Veränderungen begleitet, die durch ein Ungleichgewicht zwischen katabolen Hormonen, die stabil bleiben, und anabolen Hormonen die mit dem Alter abnehmen, entstehen. (Maggio *et al.*, 2010),

Abnehmende Hormone, wie Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Estradiol (E2) Insulin like-Groth-Faktor-1 (IGF-1), Vitamin D und die zunehmenden katabolen Hormone, wie Kortisol und die Schilddrüsen-Hormone sind ursächlich für die typisch eingeschränkte Mobilität bei der Frailty. (Maggio *et al.*, 2014),

Die Rolle des Androgenmangels als biologische Determinante der Gebrechlichkeit ist erheblich. (Eichholzer *et al.*, 2012) Niedriges bioverfügbares Testosteron und erhöhte Spiegel an Luteinisierendem Hormon, (LH) und Sexualhormon-bindendem-Globulin (SHGB), sind mit dem Frailty Staus assoziiert. (Saad *et al.*, 2005) Eine kontinuierliche Abnahme des bioverfügbaren Testosterons ist mit einem weiteren Fortschreiten der Frailty verbunden. (Afilalo, 2014)

Diese rückläufige androgene Funktion im Alter führt zum Verlust der Muskelmasse und der Kraft und untermauert damit die Entwicklung der Gebrechlichkeit. (O'Connell *et al.*, 2011)

Das endogene Testosteron hat Auswirkungen auf körperliche und neuropsychiatrische Funktionen älterer Menschen. **Es gibt eine Korrelation zwischen niedrigem Plasma-Sexualhormon-Spiegel, der Kognition und den Aktivitäten des täglichen Lebens.**

Die androgen-reaktiven Organsysteme wie Muskulatur, Knochen, Knochenmark und Prostata sind von einem niedrigen Testosteronspiegel stark betroffen. Es kommt zu einer Abnahme der schlanken Körpermasse, Zunahme von Körperfettanteil und zur gesteigerten Knochenresorption und

führt zur Abnahme der Muskelkraft an der unteren Extremität. (Ly *et al.*, 2001)

Testosteron hat Einfluss auf die Serum-Lipoproteine und die hämatologischen Parameter. (Tenover, 1992) Ein niedriger bioverfügbarer Testosteronspiegel verändert die Körperzusammensetzung. (Kenny *et al.*, 2010)

Der Rückgang des Testosterons über die Lebensdauer kann zu einem erheblichen Muskelverlust beitragen und zur sarkopenischen Adipositas führen. (Wittert *et al.*, 2003)

Mangelzustände der anabolen Hormone und Defizite bei Östrogen, Progesteron und Serotonin mindern die physiologische Organkapazität und schwächen die Erneuerung von Geweben und deren Funktion. (Römmler, 2003)

Auch die verminderte Neurogenese mit Auswirkung auf die Kognition wird durch die hormonelle Fehlregulation der Neurosteroidhormone wie Pregnenolon, Allopregnanolon, DHEA, Testosteron und Östrogen sowie von Thyroxin, Serotonin und Melatonin verursacht. (Emmelot-Vonk *et al.*, 2008). Depression und Vitalität bei älteren Individuen sind mit funktionellem Niedergang verbunden. (Fukai *et al.*, 2009)

In Tabelle 2 sind systemische Progesteronwirkungen auf diverse Organsysteme dargestellt.

Gefäßendothelien	<ul style="list-style-type: none"> - Moduliert Tonisierung (antispastisch unter Belastungen), - antiarteriosklerotisch
Knochen-Kollagenturnover	<ul style="list-style-type: none"> - Aktiviert Stammzellen und Progenitorzellen der Osteoblasten, auch im Alter - inhibiert Kollagendegradierung (via Matrix-Metallo-Proteinasen, Knochen, Knorpel, Haut)
Neuroprotektion im zentralen und peripheren Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> - fördert Myelinisierung, - stimuliert Axon-, Dendriten-, und Synapsenwachstum, fördert Plastizität,
Stimmung, Schlaf, Ängste	Beruhigend, angstlösend, antikonvulsiv, analgetisch (via Metaboliten und GABA-Rezeptor), schwächt stressassoziierte Störeinflüsse ab (z.B. bei Insomnie)

Tabelle 2: Systemische Progesteronwirkungen, Quelle: (Römmler, 2014. S.125)

Pregnenolon dient als biochemischer Präkursor für alle weiteren Steroidhormone, wird einerseits in Progesteron, Aldosteron und Kortisol andererseits in DHEA, Testosteron und Östradiol metabolisiert.

Leitsymptome einer Pregnenolondefizienz sind in Tabelle 3 dargestellt

Reduzierte Leistungsbereitschaft
Verminderte Kognition und Merkfähigkeit
Dysfunktionelles Immunsystem, Entstehen von Autoimmunerkrankungen

Tabelle 3: Leitsymptome einer Pregnenolondefizienz, Quelle: (Römmler, 2014. S. 138)

Das Wachstumshormon hat duale Effekte. GH stimuliert anabole und wachstumsfördernde Effekte, ähnlich dem Insulin. (Insulin-like Growth Factor, IGF-1) Zum anderen moduliert es im Stoffwechsel glukoneogenetische Prozesse, aktiviert die Glykolyse und die Lipolyse, und hat somit Anti-Insulin-Effekte.

Die Dysregulationen der GH-IGF-1-somatotropen Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse spielen in der Pathogenese der Frailty eine große Rolle und führen auch zu Veränderungen der Körperzu-

sammensetzung, (Leitner, Kautzky-Willer, 2013) wobei besonders die verminderten anabolen Hormonparameter wie DHEA, Testosteron, IGF-1 sowie die SD-Hormone (Thyroxine) ausschlaggebend sind. (Saad, 2010) Niedrige Wachstumsfaktoren (IGF-1) sind bei älteren Männern und Frauen hochsignifikant mit der Klinik und einer schlechten Prognose der Frailty verbunden. (Ohlsson *et al.*, 2010). IGF-1 spielt eine zentrale Rolle bei der Stoffwechsel- und Wachstumsregulation. Burgers *et al.* stellten fest, dass sowohl hohe als auch niedrige IGF-1 Konzentrationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind, die sogenannte U-förmige Wirkungsbeziehungen. (Burgers *et al.*, 2011) Erwachsene mit GH-Mangel haben eine reduzierte Lebenserwartung. (van Bunderen *et al.*, 2011) (Hoybye *et al.*, 2015)

In Tabelle 4 sind klinische Hinweise für eine fortgeschrittene Somatopause dargestellt

Abdominelle Adipositas
Verminderte Mager-Muskelmasse (bis Sarkopenie)
Verminderte Knochendichte, erhöhte Frakturrate
Vorzeitige Arteriosklerose
Eingeschränkte respiratorische Kapazität
Eingeschränkte Mobilität (verminderte Muskelkraft)
Bindegewebsschwäche
Dyslipidämie
Insulinresistenz bei Diabetes mellitus
Hypertonie
Müdigkeit, Schlaf-Stimmungs labilität
Verminderte Lebenserwartung, bzw. erhöhte Mortalität

Tabelle 4: Klinische Hinweise auf eine fortgeschrittene Somatopause, Quelle: (Römmeler, 2014. S. 58)

Ein weit verbreitetes Phänomen bei älteren Erwachsenen ist eine Anämie, ein multifaktorieller Zustand, dessen Prävalenz bei beiden Geschlechtern nach dem fünften Lebensjahrzehnt zunimmt. Durch die multiple hormonelle

Dysregulation im Alterungsprozess kommt es zu Störungen in der Gonaden-, Nebennieren- und der somatotropen Achsen. Die anabole Hormone: Testosteron, IGF-1 und die Schilddrüsenhormone erhöhen die Erythrozytenmasse, die Erythropoetinsynthese und die Eisenbioverfügbarkeit. Die Abnahme der anabolen Hormone im Alter ist eine Ursache für die Anämie des Alterns. (Maggio *et al.*, 2015) Dies hat Auswirkungen auf die Lebensqualität. (Guralnik *et al.*, 2004) Eine Anämie ist mit einer schlechteren Prognose für Morbidität, Pflegebedürftigkeit und Mortalität verbunden. (Gaskell *et al.*, 2008),

Der abfallende Testosteronspiegel, der Eisen- und B12-Mangel, eine Niereninsuffizienz und eine chronische Entzündung können Ursache für eine Anämie sein. (Skjelbakken *et al.*, 2005)

In Tabelle 5 sind Klinische Leitsymptome für Menopause und Adrenopause dargestellt:

Östrogenmangel, <i>Menopause</i>	Androgenmangel, <i>Adrenopause</i>
<i>Psychovegetativ:</i> Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Unruhe, Gereiztheit, Depressivität, Schlaflosigkeit	Leistungsknick, Müdigkeit, Stressbelastbarkeit reduziert, Unruhe, Gereiztheit, Depressiv, Libido reduziert
<i>Somatische Beschwerden:</i> trockene Haut und Schleimhäute, Gelenkschmerzen und Arthrose, Osteopenie, Osteoporose	Fettarme Haut, nachlassende Behaarung, Atrophien diverser Gewebe, Muskel-Fett-Relation vermindert. Arthrose, Osteoporose, Anämie, Immundefizit

Tabelle 5: Klinische Leitsymptome bei Defiziten androgener und anaboler Hormone, Quelle: (Römmler, 2014. S. 19)

Die klinisch relevanten Wirkungen von DHEA sind in Tabelle 6 dargestellt, Latenzzeit sechs Wochen bis sechs Monate

ZNS	Effekt als Neurosteroidhormon, antidepressiv, Stress dämpfend, neuroregenerativ
Herz-Kreislauf	Kardiovaskuläre Protektion, Gefäßdilatation durch endotheliale Mechanismen
Haut	Rejuvenation zahlreicher Hautparameter
Immunität	Immunprotektion und Modulation
Muskel-Fett-Relation	Verbesserung der Körperzusammensetzung und der Lipolyse
Knochen	Osteoprotektion, Verstärkung der Knochendichte

Tabelle 6: Klinisch relevante Wirkungen von DHEA, Quelle: (Römmler, 2014, S. 22)

3.1.2 Chronisch systemische Entzündungen (CIDs)

Schwelende Infektionen, wie CMV-, EBV-Infektionen, Infektion der Darmschleimhaut, Schmerzen hängen mit der Alterung des ZNS zusammen. (Straub, Schradin, 2016) **Im Unterschied zur akuten Entzündung ist der Alterungsprozess eine langsame chronische Entzündung, eine so genannte „silent inflammation“.** Er kann sich über Jahrzehnte subklinisch hinziehen. Es gibt einen direkten Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und dem erhöhten proinflammatorischen Zytokin, dem Interleukin-6. Die Zytokine spielen für die Entstehung chronischer Entzündung und der Immunaktivierung in der Pathogenese des Frailty-Syndroms eine große Rolle. (Straub, 2014) Neben Erhöhter IL-6-Konzentrationen lassen sich weitere inflammatorische Moleküle, wie C-reaktives Protein, CRP und Tumor-Nekrose-Faktor TNF-alpha bei Betroffenen mit Frailty-Syndrom nachweisen. (Qu *et al.*, 2009) Als ein wichtiger pathophysiologischer Faktor für eine Entzündung gelten die IL-6- und CXCL-10-Spiegel, die mit dem Alter erhöht sind. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die hochregulierte monozytische Expression von CXCL-10 zur Entzündungsaktivierung bei gebrechlichen älteren Erwachsenen beiträgt. (Qu *et al.*, 2009)

Ein weiterer bekannter molekularer Marker für die Immunaktivierung sind erhöhte Neopterin-Spiegel, die durch Monozyten und Makrophagen vermittelt werden, unabhängig von den IL-6-Konzentrationen. Daraus lässt sich

schließen, dass die Immunaktivierung potentiell ein vorangegangener Prozess sein kann, der zu einer chronischen Entzündung in der Pathogenese der zur Frailty führt. (Soysal *et al.*, 2017)

Eine drastische Zunahme der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen, WBC, wird als Laborindikator für eine systemische Entzündung gesehen. Jüngste Studien haben einen direkten Zusammenhang zwischen der Altersgebrechlichkeit und erhöhtem Gesamt-WBC-Gehalt gezeigt. (Chen *et al.*, 2014) Einzelne Entzündungsmoleküle, wie IL-6, können direkt zur Frailty oder ihren zentralen Komponenten beitragen, wie verminderte Muskelmasse, Muskelkraft und verlangsamtes Gangbild. Da Frailty eine multisystemische Dysregulation ist, wirken die chronischen Entzündungen durch ihre schädlichen Wirkungen auf andere physiologische Organsysteme, wie auf das muskuloskeletale und das endokrine System. Die Anämie, klinische und subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen sowie nährstoffbedingte Dysregulation können zur Frailty beitragen. Erhöhte zelluläre und molekulare Entzündungsmediatoren haben umgekehrt eine Assoziation zur Hämoglobinkonzentration, zum Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF -1), zu Mikronährstoffen und Vitaminen. Deshalb sind erhöhte Entzündungsmediatoren bei der Pathogenese der Frailty direkt oder indirekt beteiligt.

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) spielen eine wichtige Rolle bei der normalen Hirnentwicklung. Erhöhte Ausschüttungen von MMPs führen zu Hirnschäden, zu Blut-Hirn-Barriere-Störungen, zu Entzündungen, zu Demyelinisierung und neuronalem Zelltod. MMPs unterdrücken proinflammatorische Moleküle, insbesondere die TNF-alpha Sekretion. (Mocchegiani *et al.*, 2010), (Mocchegiani *et al.*, 2011) MMP-8 Mikrogliaaktivierung können durch eine Modulation von TNF-a-Aktivität, die Neuroinflammation im septischen Maus-Gehirn erklären. (Lee *et al.*, 2014)

Auch die Insulinresistenz ist Folge verschiedener chronisch entzündlicher Systemerkrankungen, die niedrige HDL-Spiegel zur Folge haben können. Der Verlust von HDL bedeutet verringerte antimikrobielle Wirkung. Durch

erhöhte IL-6-Spiegel im viszeralen Fett entsteht ein niedriges HDL. Die Verwendung von Statinen, die bekannt ist für ihre entzündungshemmenden Effekte, reduziert nicht die Prävalenz für Frailty. (Soysal *et al.*, 2017) Auch durch periphere Entzündungen, psychischen Stress, Schmerzen oder Schlafprobleme kann es über die Hypophyse-Hypothalamus-NNR-Achse, (HPA-Achse) zu erhöhten Zytokinen kommen. Bei älteren Personen können deshalb durch eine hochregulierte Belastungsachse, die somatotrope Achse (IGF-1, GH) und die Hypophysen-Hypothalamus-Gonaden-Achse gleichzeitig gesenkt werden. Die altersbedingte Aktivierung des ZNS und begleitende periphere Entzündungen haben ähnliche Krankheitsfolgen wie eine chronisch entzündliche systemische Erkrankung. Chronische entzündliche systemische Erkrankungen (CIDs) führen zu Fehlfunktionen des Immunsystems, des Nervensystems und des endokrinen Hormonsystems. **Symptome wie Müdigkeit, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Unterernährung, Muskelschwund-Kachexie, Dyslipidämie, Veränderungen der Steroidhormonachse, Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG-Achse), Hypertonie, Knochenschwund und Hyperkoagulabilität sind Vorboten von Frailty.** Durch eine frühe symptomatische Therapie der CIDs kann die Altersgebrechlichkeit, mit inflammatorischer Pathogenese verhindert werden. (Straub, Schradin, 2016) Bei chronischen Entzündungen kommt es zu typischen hormonellen Veränderungen, wie Insulin- und IGF-1- Resistenz, Hypoandrogenämie, Hypovitaminose D, leichte Hyperkortisolämie, erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, und des Renin-Angiotensin-Systems. Bei längerem Bestehen dieser Mangelzustände besteht eine hohe Prävalenz für Mortalität durch CIDs.

3.2 Frailty-Phänotyp (Klinik)

Frailty ist ein klinisches Syndrom, das bei älteren Personen zunehmend vorherrscht. Frailty bedeutet die Kombination von reduzierter Kraft, Langsamkeit, verminderte körperliche Aktivität und Ausdauer und ist mit negativen

gesundheitlichen Folgen verbunden. (Miller *et al.*, 2017) Das Syndrom der Altersgebrechlichkeit, die Frailty wird assoziiert mit einem alten Menschen in fragiler Homöostase, bei dem mehrere Organe nur noch über minimale Funktionsreserven verfügen, so dass Mehrbelastungen nicht kompensiert werden können. (Howlett, Rockwood, 2014) Dies gilt auch für die muskuläre Leistungsfähigkeit, die durch Sarkopenie und verminderte neuromuskuläre Koordination so eingeschränkt sein kann, dass daraus eine Gangunsicherheit mit all ihren Folgen resultiert. (Gale *et al.*, 2015) Wegen verminderter Ressourcen kann das Frailty-Syndrom zur Unselbständigkeit und Behinderung führen. Frailty hat eine hohe Prävalenz für Mortalität und Komorbidität. (Saum *et al.*, 2014a) (Castro-Rodriguez *et al.*, 2016)

Die Gebrechlichkeit ist stark mit einer kognitiven Beeinträchtigung und einer klinisch diagnostizierten Demenz bei Personen ab 76 Jahren assoziiert. **Die kognitive Beeinträchtigung ist ein klinisches Merkmal der Frailty und sollte in die Phänotyp-Definition mit einbezogen werden.** (Kulmala *et al.*, 2014b)

Die vier Phänotyp-Säulen der Frailty sind in Tabelle 7 dargestellt.

Physis: Handkraft, Gangunsicherheit, Sarkopenie, Schmerz
Anaboler Hormonstatus: Testosteron, DHEA-S, IGF-1
Kognition, Demenz
Institutionalisierung, Hospitalisierung, Mortalität

Tabelle 7: Vier Phänotypsäulen der Frailty (Quelle: Robertson *et al.*, 2014)

Der physische, psychische und soziale Status phänotypischer Spezifikation der Frailty hat unterschiedliche prädiktive Gültigkeit auf den Tod. Auf der Grundlage der phänotypischen Kennzeichen von Frailty: Langsamkeit, Schwäche, Erschöpfung und Gewichtsverlust hat die Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens, wie die funktionelle Beeinträchtigung und die schlechte Lebensqualität bei älteren Menschen eine schlechtere Prognose in Bezug auf die Mortalität. (Ding, 2017) Anhaltende Schmerzen als Bestandteil des Frailty-Phänotyps müssen bei der Codierung berücksichtigt

werden. Die persistente Schmerzbewertung kann eine zweckdienliche Messmethode der Frailty sein und zur Vorhersage von Nebenwirkungen dienen. (Lohman *et al.*, 2017)

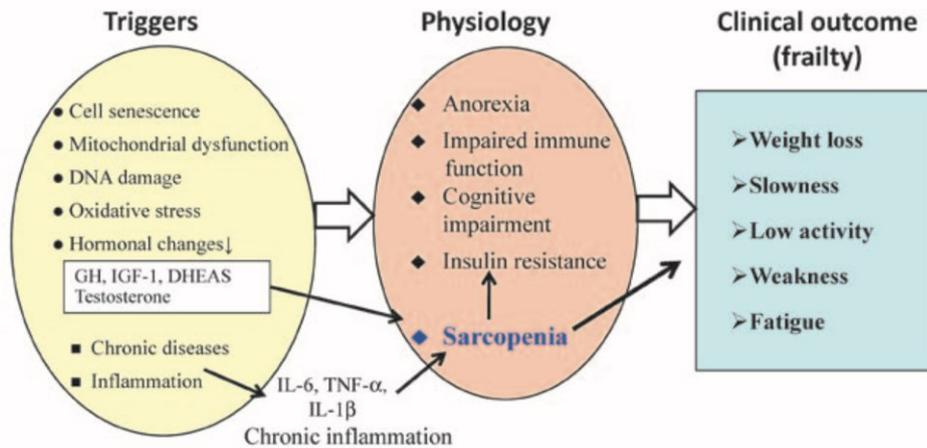


Abbildung 13: Klinik der Frailty, Quelle: (Kuzuya, 2012)

Abbildung 13 zeigt wie sich durch Trigger die phänotypischen Merkmale der Frailty herausbilden: **1. Gewichtsverlust 2. Langsamkeit 3. Verminderte körperliche Aktivität 4. Kraftminderung und 5. Erschöpfung**. Die phänotypische Definition der Gebrechlichkeit als geriatrisches Syndrom wurde von Fried *et al.* entwickelt und enthält 5 Kriterien, der sogenannte CHS Index. (Fried *et al.*, 2001) 1. Empfinden von Energielosigkeit, 2. Ungewollter Gewichtsverlust, 3. Muskuläre Schwäche, 4. langsame Gehgeschwindigkeit, 5. Niedriger physischer Aktivitätslevel.

Die von Rockwood *et al.* weiter entwickelte 5 Punkte-„FRAIL-Skala“ ist in Tabelle 8 dargestellt.

F atigue Ermüdung	Sind Sie erschöpft?
R esistance, Kraftlosigkeit	Können Sie keine Treppe mehr steigen?
A erobic, Ausdauer	Können Sie nicht mehr um den Block gehen?
I llnesses, Krankheiten	Haben Sie mehr als 5 chronische Erkrankungen?
L oss of weight, Gewichtsverlust	Haben Sie in den letzten 6 Monaten ungewollt mehr als 5% ihres Gewichts verloren?

Tabelle 8: Simple „FRAIL“ Questionnaire Screening Tool, Quelle: (Rockwood *et al.*, 2005)

Die Angaben wurden anamnestisch erhoben. Drei von fünf phänotypischen Kriterien sichert die Diagnose Frailty. Ältere Personen, die keines der oben genannten Kriterien aufweisen, sind „Non-frail“. Diejenigen bei denen 1 bis 2 Kriterien registriert wurden sind „Pre-frail“. (Fried *et al.*, 2005) Außerdem fordert Kulmala die kognitive Beeinträchtigung mit in einen Frailty-Index aufzunehmen. (Kulmala *et al.*, 2014b) Angesichts des gehäufteten Auftretens kognitiver Defizite bei Frailty-Patienten ist das Vertrauen auf anamnestische Angaben nicht immer gerecht fertigt. Die „FRAIL-Skala“ wurde um 3 Punkte, um die Demenz zu klassifizieren erweitert. (Rockwood *et al.*, 2005)

Sarkopenie

Die Muskelatrophie und die Sarkopenie sind Folge einer Reihe chronischer Erkrankungen, einschließlich Krebs, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und anderen chronischen Erkrankungen, wo es im Allgemeinen ein Prädiktor für Mortalität ist. Dies resultiert auch durch Ruhigstellung von Extremitäten, aber auch durch einen altersbedingten Verlust an Muskelmasse und Kraft wegen eines niedrigen anabolen Hormonstatus. (Vellas *et al.*, 2016) Frailty ist ein klinischer Zustand mit Veränderungen im Stoffwechsel und einer Neigung zur Sarkopenie. Es kommt durch schwindende Muskelmasse, Knochenmineraldichte und der Muskelkraft zur Einschränkung der körperlichen Funktion. Testosteron ist für die Regulierung der Stoffwechselfunktionen, der Erhaltung von

Muskel und Knochen und der Hemmung der Adipogenese verantwortlich. Testosteronmangel führt zu einem veränderten Zustand des Stoffwechsels. Es folgt der Verlust von Muskulatur und Knochenmasse sowie die Erhöhung der Körperfettmasse und somit die Entstehung der Sarkopenie. Klinische Studien deuten darauf hin, dass Testosteronmangel Sarkopenie und Fettleibigkeit bedingen. Eine Testosteron-Behandlung bei frail-Männern mit Hypogonadismus verbessert die Insulinresistenz, den Glukosestoffwechsel und die Körperzusammensetzung. (Saad *et al.*, 2016) Mehrere anabole Defizite haben einen noch höheren Einfluss auf die Morbidität und Mortalität als ein einzelner anaboler Mangel und sind als Biomarker oder Vorhersage für Frailty zu werten. (Friedrich *et al.*, 2012) Daraus resultiert ebenso eine Reduzierung der Muskelkraft, der Knochendichte und damit erhöht sich die Prävalenz für Osteoporose und Sarkopenie. (Mohamad, Khater, 2015) Die Sarkopenie stellt ein erhöhtes Risiko für Schenkelhalsfrakturen und damit Hospitalisierung bei älteren Menschen dar. (Saad *et al.*, 2016) Obwohl die Sarkopenie ein Bestandteil der Gebrechlichkeit sein kann, ist das Frailty-Syndrom vielfältiger, als die Sarkopenie alleine. (Speechley, Tinetti, 1991) Höhere physiologische Testosteronspiegel, Vitamin D plus Kalzium verringern das Risiko für Sarkopenie. Höhere Testosteronspiegel bei beiden Geschlechtern und höhere DHEA-S-Werte bei Frauen, prognostizieren ein mehr als 60%ig geringeres Risiko zu stürzen. (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2008)“

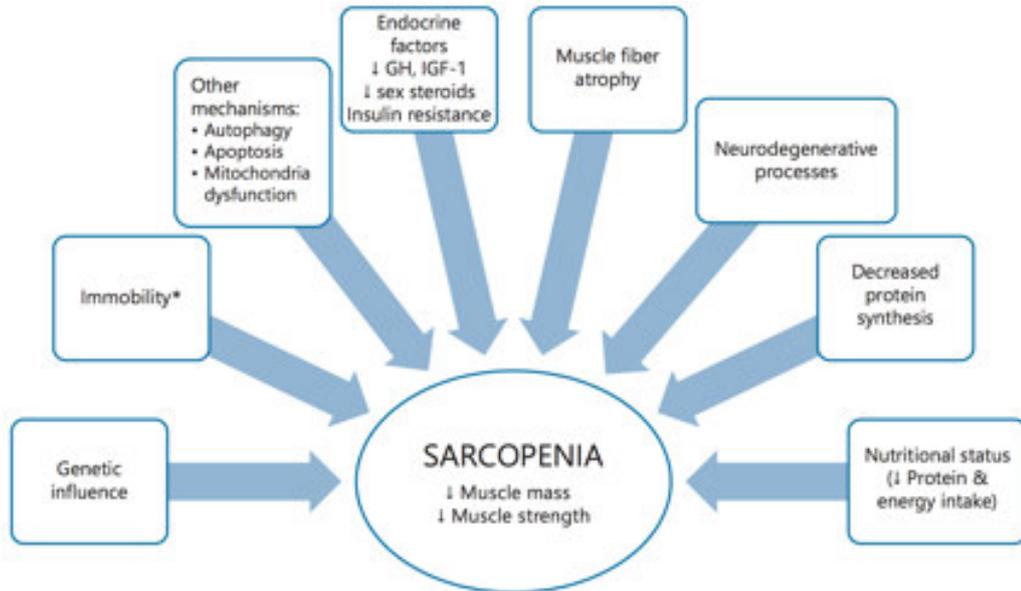


Abbildung 14: Sarkopenie (Quelle: (Ali, Garcia, 2014))

In Abbildung 14 zeigen sich die vielfältigen Ursachen der Sarkopenie, die eine gewisse Überschneidung mit der Pathogenese der Frailty hat.

3.3 Frailty Index

Der Frailty-Index (FI) ist ein Ansatz zur Operationalisierung der Schwäche auf der Grundlage der Akkumulation von Defiziten. (Song *et al.*, 2010)

Um die Auswirkungen des Alterns zu betrachten, bedarf es eines nützlichen Messverfahren der Variabilität. Beim Menschen wurde diese Variabilität durch das Zählen altersbedingter gesundheitlicher Defizite in einem Frailty-Index quantifiziert. Es wurden Screening-Tests entwickelt und validiert, damit Ärzte schnell Personen mit Frailty oder Prefrailty erkennen können. Der prognostische Wert für Morbidität und Mortalität der Griffstärke und der Schrittgeschwindigkeit, sind als Determinanten der Muskelkraft von großer Bedeutung. Dies hat sich weltweit in unterschiedlichen Subgruppen (sozioökonomisch, Einkommensstruktur) mit ähnlicher Aussagekraft erwiesen. (Leong *et al.*, 2015) Der Frailty-Index (FI) ist ein Index der Defizite, d. h. der Symptome, Zeichen, Krankheiten und Behinderungen, die sich mit dem Al-

ter ansammeln. Der FI wird als adäquater Indikator für die alternden Prozesse angesehen. Die Alterungsprozesse sind unabhängig und effizienter als das chronologische Alter (Jones *et al.*, 2004) und können als Entstehung einer Krankheit bewertet werden. (Rockwood *et al.*, 2017) Der FI ist eine stetige Variable und klassifiziert in erster Linie nicht die Menschen als „frail“ oder „nonfrail“, sondern klassifiziert sie nach ihrem individuellen Gesundheitszustand. Der FI prognostiziert die Sterblichkeit und gibt eine Vorhersage für Behinderung ab. (Romero-Ortuno, Kenny, 2012) 1992 wird von Waldman *et al.* die Kumulative Rating Scale (CIRS) zur Beurteilung der gesamten körperlichen Gesundheit vorgeschlagen. Die CIRS gehörte zu den ersten Instrumenten, die versucht hat, die allgemeine Schwere der Krankheit auf der Grundlage von klinischen Informationen zusammenzufassen. Obwohl die CIRS eine zuverlässige Methode zur Zusammenfassung medizinischer Informationen zu sein scheint und eine externe Gültigkeit aufweist, bietet sie in ihrer derzeitigen Form keine zusätzlichen prognostischen Informationen. (Waldman, Potter, 1992) Der CHS-Index ist von Fried *et al.* erarbeitet worden, bei dem die Bestimmung des Aktivitätsniveaus der Betroffenen ausgewertet wurde. (Fried *et al.*, 2001) Rockwood *et al.* entwickelten im Rahmen der Canadian Study of Health and Aging (CSHA) ein Werkzeug, das sowohl prädiktiv als auch einfach zu bedienen war. Die 7-Punkte-Skala (von 1= sehr fit bis 7 =sehr gebrechlich) korreliert mit dem Frailty Index. Die 70 Elemente der Bewertung sind geriatrischen Assessments entlehnt und entsprechender Anzahl von Zielproblemen. Bewertet wurden die akkumulierten Defizite, einschließlich Erkrankungen, körperliche und kognitive Beeinträchtigungen und psychosoziale Risikofaktoren. (Rockwood *et al.*, 2005) Searle *et al.* entwerfen 2008 einen Standard-Frailty Index, auf den sich Romero-Ortuno bezieht. (Searle *et al.*, 2008)

Die Rate der Defizitakkumulation ist geschlechtsspezifisch und der FI scheint ein sensibler altersunabhängiger Indikator für den geschlechtsspezifischen physiologischen Rückgang und ein geschlechtsspezifischer Diskriminator der Überlebenschancen zu sein.

Im Durchschnitt akquirieren Frauen mehr Defizite als Männer im gleichen Alter aber deren Sterblichkeitsrisiko ist geringer. In SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe) wurde ein 40-Punkte FI nach dem Standardverfahren von Searle angelegt. Jede der 40 Defizitvariablen wurde mit 0=Defizitabwesenheit und 1=Defizit vorhanden bewertet. Die Ergebnisse wurden addiert und durch die Gesamtzahl der ausgewerteten Defizite (40) dividiert, um einen FI zwischen 0,0 (keine Defizite vorhanden) und 1,0 (alle vorhandenen Defizite) zu erzeugen. (Romero-Ortuno, Kenny, 2012)

Die Consensus-Konferenz 2013 definierte Frailty als „Ein medizinisches Syndrom mit mehreren Ursachen, das durch verminderte Kraft, Ausdauer und reduzierte physiologische Funktion gekennzeichnet ist, die die Anfälligkeit eines Individuums für die Entwicklung einer erhöhten Prävalenz für Unselbständigkeit und Mortalität kennzeichnet“. Es wird appelliert, ein einheitliches Screening Verfahren zu entwickeln, damit auf dieses zunehmende Problem endlich reagiert werden kann. (Morley *et al.*, 2013) Saum *et al.* bestätigen, dass der als Defizitakkumulationsansatz definierte Frailty-Index sich als ein vielversprechendes Konzept in der gerontologischen Forschung herausgestellt habe. (Saum *et al.*, 2014b) Malmström *et al.* verglichen die bereits bestehenden Screening-Verfahren für Frailty: FRAIL, AAH, SOF, CHS und FI. Die FRAIL-, SOF-, CHS- und FI-Maßnahmen prognostizierten eine neue 3- und 9-jährige Behinderung und die FRAIL- und FI-Skalen eine 9-jährige Mortalität. Sie kamen außerdem zu dem Resultat, dass die FRAIL-Skala allen zu bevorzugen sei, weil sie wertvolle Maßstäbe für den Einsatz für Kliniker habe. Eine Frail-Skala sollte zusätzlich Komorbiditäts-Kriterien enthalten, um dann eine gute Aussage zur Risikobewertung machen zu können. Diese sei dann einfach zu verwalten, zu bewerten und zu interpretieren. (Malmstrom *et al.*, 2014) Über den LUCAS Funktionsindex konnte Frailty im Rahmen der Longitudinale-Urban-Cohorten-Alters-Studie in zwei grundsätzliche verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Erstens die „post-robusten“ Patienten, die noch mindestens über 3 Schutz-oder Fit-Marker

verfügen, aber bereits auch mit über mindestens 3 Risiko- oder Frail-Marker betroffen sind. Hiervon abgegrenzt wird jene Pre-Frailty Gruppe mit höchstens 2 Fit- und 2 Frail- Markern, die im Vergleich der beiden Zwischenstadien eine noch schlechtere Prognose hinsichtlich ihrer Selbstständigkeit aufweist. (Dapp *et al.*, 2014) Chen et al. unterscheiden den Frailty-Phänotyp, der die Gebrechlichkeit als ein deutliches klinisches Syndrom definiert, das drei oder mehr von fünf phänotypischen Kriterien erfüllt: **Schwäche, Langsamkeit, niedrige körperliche Aktivität, selbst berichtete Erschöpfung und unbeabsichtigter Gewichtsverlust vom Frailty-Index, der die Schwäche als kumulative Defizite definiert, die in einen umfassenden geriatrischen Assessment bewertet werden müssen.** (Chen *et al.*, 2014) Der SOF-Frailty-Index wird von Buyser et al. bewertet in dem Zusammenhang von niedriger Muskelmasse und dem Auftreten von osteoporotischen Frakturen für die Vorhersage der Frailty und einer Prävalenz für Mortalität herausgearbeitet wird. (De Buyser *et al.*, 2016) LASA ist eine laufende Studie unter niederländischen älteren Erwachsenen, basierend auf einer national repräsentativen Stichprobe. Die LASA enthält ein 32-Punkte-Frailty-Index und beinhaltet gesundheitliche Defizite aus dem physischen, mentalen und kognitiven Bereich. Für jede Person wurde ein Frailty-Index-Score zwischen 0 und 1 berechnet. Der LASA-Frailty Index Score stellt den Zusammenhang von Mortalität und Hilfebedürftigkeit heraus. (Hoogendijk *et al.*, 2016) Theou et al. vergleichen die FRAIL-NH-Skala mit dem Frailty-Index bei der Beurteilung der Schwäche in Pflegeeinrichtungen. Frailty wurde mit dem 66-Item Frailty Index und der FRAIL-NH-Skala bewertet. Mit in die Bewertung flossen Demenzdiagnose, Pflegestufe, Zufriedenheit der Bewohner mit der Versorgung, Auskunft der Krankenschwester über Lebensqualität, neuropsychiatrische Symptome und Inanspruchnahme professioneller Betreuer. Danach ist die FRAIL-NH-Skala eine einfache und praktische Methode, um die Gebrechlichkeit in Wohnheimen zu bewerten. (Theou *et al.*, 2016)" Blodgett empfiehlt einen 23-Punkte Frailty-Index mit zusätzlichen Labortests, Blutdruck- und Pulswerten. (Blodgett *et al.*, 2016)

Der Frailty Index ist einerseits wichtig als Gradmesser für die Schwere der Erkrankung, andererseits zum Vergleich mit anderen Betroffenen und zur Verlaufsdokumentation. (Rockwood, 2016) Rockwood et al. entwickelten einen hochkomplexen Frailty-Index auf der Grundlage von Defizit-Akkumulation. Mit diesem Frailty-Index wird die tatsächliche Anzahl von Gesundheitsrisiken einer Person gezählt und geteilt durch die Gesamtzahl der potenziellen gesundheitlichen Abgrenzungen, die berücksichtigt wurden, um eine Zahl zwischen 0 (keine der Punkte) und 1 (alle möglichen Punkte) zu erteilen. Wenn man 50 Gesundheitspunkte betrachtet, von denen nur 5 erfüllt würden, wäre in diesem Fall der Frailty-Index mit 5 von 50, $5/50$ gleich 0,10. (Rockwood *et al.*, 2017)“ Schoufour et al. empfehlen mindestens 30 Gesundheitsdefizite um einen Frailty Index zu konstruieren. (Schoufour *et al.*, 2017) Runner et al. nutzen den Frailty Index bei Patienten mit primärer Kniegelenksarthroplastie, die anfälliger für postoperative Komplikationen sind. Der modifizierte Gebrechlichkeitsindex (MFI) soll als Prädiktor für postoperative Komplikationen oder Reoperationen dienen. (Runner *et al.*, 2017)

3.4 Diagnostik der Frailty mittels Assessments

Die Altersgebrechlichkeit zu erkennen, sie zu behandeln und besonders zu verhindern ist eine große medizinische und gesellschaftliche Herausforderung unserer Zeit. (Lawton, Brody, 1969) Einfache Screenings-Tests sind notwendig, um gefährdete Personen für Frailty zu erkennen und zu behandeln. (Fairhall *et al.*, 2011) Seinen Sinn erfüllt ein Assessment dann, wenn die Ergebnisse zur Einleitung passender Maßnahmen führen. Die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) ermöglicht eine differenzierte Dokumentation der im Rahmen des Assessments erhobenen Befunde hinsichtlich der Körperfunktion und Körperstrukturen der Aktivitäten und Partizipation. Mittels geriatrischer Assessments lassen sich verschiedene Dimensionen des funktionellen Status systematisch abfragen. Bei diesen gut validierten

Screening Verfahren ist der geringe Zeitaufwand sowie bei korrekter Durchführung die hohe Sensitivität und Spezifität von Vorteil. (Deppermann *et al.*, 2008) Die Beurteilung der gesamten körperlichen Gesundheit ist ein wichtiges aber wenig untersuchtes Problem in der Geriatrie. (Waldman, Potter, 1992)

3.4.1 Multidimensionale Instrumente

CHS-Index

Die Fried-Kriterien (Fried *et al.*, 2001) sind der am weitesten verbreitete objektive Ansatz zur Klassifizierung der Frailty. Sie definieren Frailty auf der Grundlage von Gewichtsverlust, Schwäche, Erschöpfung, Langsamkeit und geringer Aktivität. Die phänotypische Definition der Gebrechlichkeit als geriatrisches Syndrom wurde von Fried *et al.* entwickelt und enthält 5 Kriterien, der sogenannte CHS Index (Fried *et al.*, 2005)

1. Empfinden von Energielosigkeit, Erschöpfung
2. Ungewollter Gewichtsverlust, mehr als 5 kg im letzten Jahr
3. Kraftlosigkeit
4. langsame Gehgeschwindigkeit
5. Niedriger physischer Aktivitätslevel

Die Angaben wurden anamnestisch erhoben. Drei von fünf phänotypischen Kriterien sichert die Diagnose Frailty. Ältere Personen, die keines der oben genannten Kriterien aufweisen, sind „non-frailty“. Bei denen 1 bis 2 Kriterien registriert wurden sind „pre-frailty“.

3.4.2 Assessment der Schmerzbelastung

Visuelle Analogskala (VSA)

Die visuelle Analogskala, in Abbildung 15 dargestellt, ist eine Skala zur Messung subjektiver Empfindung. Es handelt sich um eine Linie, deren Endpunkte extreme Zustände sind, wie zum Beispiel „kein Schmerz“ und

„unerträglicher Schmerz“. Der Befragte markiert seine subjektive Empfindung durch einen vertikalen Strich auf dieser Linie. Auf der numerischen Rating-Skala wird die Intensität und das Ausmaß der Schmerzqualität auf einer Zahlenfolge von null (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) eingetragen.

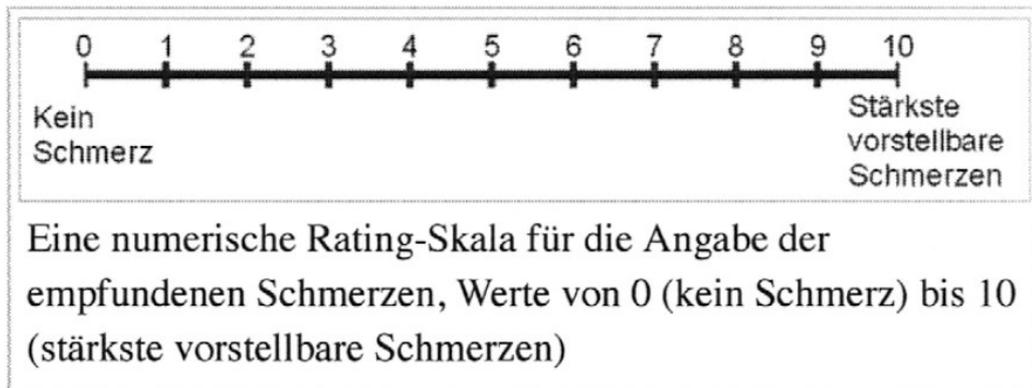


Abbildung 15: Numerische Rating-Skala (Quelle: (Schomacher, 2008))

Behavoir Pain Scale, BPS, Verhaltensschmerzskala

BPS ist eine Skala zur Fremdbeurteilung des Schmerzgrades bei Patienten, die nicht kommunizieren können. Die Anwendung erfolgt durch die klinische Beurteilung des Gesichtsausdrucks und der Bewegungen der oberen Extremität in jeweils 4 Kategorien.

3.4.3 Assessment der Ernährungssituation

Mini Nutritional Assessment (MNA)

Um den Ernährungszustand (Überernährung, Unterernährung) festzustellen eignet sich der Mini nutritional Assessment, MNA. (Morley *et al.*, 1999)

Die Beziehung zwischen Gebrechlichkeit und Mangelernährung ist ein Risiko bei älteren Menschen. Das Mini-Nutritional Assessment (MNA) wurde entworfen und validiert in einer Reihe von Studien zur Beurteilung des Ernährungsstatus von älteren Menschen, als integraler Bestandteil der umfassenden geriatrischen Bewertung, mit einem 2-Schritte-Screening-Prozess. Die MNA und MNA-SF sind sensitiv, spezifisch und präzise bei der

Identifizierung des Nährstoffrisikos. Die Aufrechterhaltung optimaler physischer und kognitiver Leistungen hängt vom frühen Screening kritischer Zustände ab, um vorbeugende gezielte Interventionen zu entwickeln. Die MNA unterstützt solche vorbeugende Maßnahmen. (Guigoz, 2012)

Mikronährstoffe

Neben der alterstypischen Beeinträchtigung des Magen-Darm-Traktes können zahlreiche Faktoren, insbesondere falsche Ernährungsgewohnheiten, Pharmakotherapie, psychosoziale Probleme (z.B. Einsamkeit, depressive Verstimmungen) sowie altersphysiologische Veränderungen (z.B. Verringerung des Geruchs- und Geschmackssinns) zu einer Störung des Mikronährstoffhaushalts im Alter beitragen.

Die Mikronährstoffmedizin bildet die wissenschaftliche Grundlage für den kausalen und labordiagnostisch validierten Einsatz von Vitaminen, Mineralstoffen und anderen bioaktiven Nährstoffen. Sie dienen der Prävention und Therapie ernährungsabhängiger und chronisch-degenerativer Erkrankungen, der Optimierung des Stoffwechsels, dem Erhalt der Vitalität und Leistungsfähigkeit und der Verbesserung des individuellen Gesundheitsstatus.

Stoffwechselmedizin

Mit Hilfe des *E-scans* kann über die indirekte Kalometrie eine Stoffwechselmessung erfolgen. Die Stoffwechselbestimmung gibt Aufschluss über den aktuellen Stand des Energie- und Substratstoffwechsels eines Menschen. Die indirekte Kalometrie beruht auf dem Grundsatz, dass die abgegebene Energie (Wärme) nur aus der Oxidation des Nahrungsmittelabbaus stammen kann. Um diese Energie freizusetzen, braucht der Organismus Sauerstoff. Über eine Ruhespirometrie ist es möglich, das Mengenverhältnis des Substratstoffwechsels von Kohlenhydraten und Fetten zu bestimmen, nicht den Anteil von Eiweiß. Für die Bestimmung des Eiweißanteils an der Substratoxidation ist die Messung der Stickstoffausscheidung im Urin erforder-

lich. Da Proteine nur eine geringere Rolle bei der Energiegewinnung spielen, beschränkt man sich im Wesentlichen auf Glucose und Fettsäuren. Der Abbau von einem mol Fettsäuren über die β -Oxidation liefert ungefähr 108 mol ATP. Dagegen liefert die aerobe Glykolyse aus einem mol Glukose nur 36 mol ATP. In der mitochondrialen Regulation spielt die ATP Steigerung durch die Verschiebung der Verbrennungsprofile, von Glykolyse auf Lipolyse eine entscheidende Rolle. Voraussetzung dafür, dass die Zellen, bzw. die Mitochondrien die freien Fettsäuren zur Oxidation nutzen, sind teilentleerte Glykogenspeicher, niedrige Insulinspiegel, erhöhter Glukagonspiegel, hohe Sauerstoffverwertung (Hb, Eisen), geringe Säurelast. Der alte erschöpfte Frailty-Patient sollte deshalb keinen Zucker, sondern reichlich Fett in der Nahrung haben und sich eiweißreich ernähren.

3.4.4 Assessment der Motorik

Messung der Handkraft

Handgrifffestigkeit ist ein wichtiger Biomarker für das Altern und ein kraftvoller Prädiktor für künftige Morbidität und Mortalität sowohl bei jüngeren als auch älteren Menschen. Daher wird die Messung der Handgrifffestigkeit zunehmend als ein einfaches, aber effizientes Screening-Werkzeug für die Gesundheitsanfälligkeit verwendet. (Steiber, 2016) Die Handkraft hat im Alltag bei jeder Greif- und Beugebewegung der Hand eine große Bedeutung. Nicht zuletzt bei den Senioren für das Öffnen der Wasserflasche. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen stellen die Messung der Handkraft als Indikator für den muskulären Status heraus. (Taekema *et al.*, 2010) Der Handgriff-Stärke-Test ist eine einfache, zuverlässige, gültige, kostengünstige Methode des Screenings, um ältere Erwachsene mit einem Risiko behinderter Menschen zu identifizieren. (Al Snih *et al.*, 2004) (Morley *et al.*, 1993) Mittels der Handkraftmessung kann man besonders bei älteren Menschen Rückschlüsse auf den Abbau von Muskulatur ziehen. Ab dem Alter von 65 Jahren ist die Handkraft ein individueller

Prädiktor der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Die Handkraftmessungen lassen sich in kürzester Zeit durchführen und eignen sich auch für eine Verlaufskontrolle. (Leong *et al.*, 2015), (Steiber, 2016) Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine schwächere Griffstärke im späteren Leben mit Behinderung, Morbidität und Mortalität verbunden ist. Die Greifkraft ist ein wesentlicher Bestandteil der Sarkopenie und des Frailty-Phänotyps. (Dodds *et al.*, 2014) Schlechte Handgriff-Stärke prognostiziert beschleunigte Pflegeabhängigkeit und kognitiven Rückgang bei älteren Menschen. Die Messung der Handgrifffestigkeit ist ein nützliches Instrument in der geriatrischen Praxis. (Taekema *et al.*, 2010)

Die Handkraftmessung findet deshalb Einzug als Assessment. Die Handkraftmessung und der Timed up and Go Test objektivieren die Screening-Ergebnisse. (Chen *et al.*, 2014) (Kulmala *et al.*, 2014a)

In Abbildung 16 (Dodds *et al.*, 2014) sind Kreuzkohorten-Zentilenkurven für Griffstärken gezeigt 10, 25th, 50th, 75th und 90th. Die Zentilenkurven gehen von drei Gesamtperioden aus: eine Zunahme der Kraft im frühen Erwachsenenalter, eine breite Erhaltung bis hin zum „Midlife“-Alter und ein Kraftrückgang danach. Adoleszente Männer waren im Durchschnitt stärker als Frauen. Im Alter von 25 Jahren war die mittlere Stärke der Männer um das 1,6-fache höher als bei den Frauen, dieses Verhältnis stieg ab 50 Jahren leicht auf 1,7 an. Die Männer erreichten im Alter von 29 bis 39 Jahren einen durchschnittlichen Gipfel von 51 kg, verglichen mit der mittleren Kraft der Frauen von 31 kg zwischen 26 und 42 Jahren.

Die geschätzte Prävalenz für Frailty durch eine schwache Griffstärke im mittleren und späten Erwachsenenalter wird durch den geschlechtsspezifischen T-Scores von weniger als 22 kg in Abbildung 16 gezeigt.

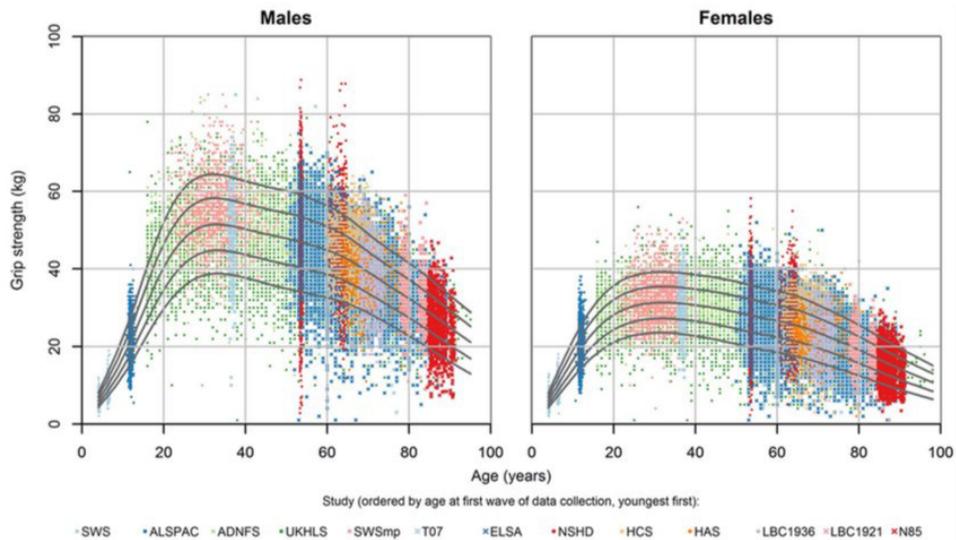


Abbildung 16: Querverlaufende validierte Zentilwerte für Griffstärke über den gesamten Lebensverlauf zusammengestellt aus 13 Studien, Quelle: (Dodds *et al.*, 2014)

Methodik der Handkraftmessung:

Die Kraft beider Hände wird alternierend je 3 mal getestet, um einen Durchschnittswert und die Seitendifferenz berechnen zu können. Es bietet sich der Handkraftmesser zur Messung der Ausgangssituation und zur Überwachung des Kraftzuwachses an.

Alter	Männer	Frauen
60-64	>30,2 kg	>17,2 kg
65-69	>28,2 kg	>15,2 kg
70-99	>21,3 kg	>14,7 kg

Tabelle 9: Handgriffstärke-Normwerte, Quelle: (Massy-Westropp *et al.*, 2011)

Tabelle 9 zeigt den körperlichen Status über die Handkraftmessung „schwach“ in kg der Handkraftmessung. „Normal“ und „stark“ sind nicht angegeben.

Timed-Up-and-Go-Test (TUG)

Einschränkungen der Mobilität (Gangstörungen, Gleichgewichtsstörungen) sollten vor allem vor dem Hintergrund einer erhöhten Sturzgefahr frühzeitig

erkannt werden. Grundlage für die Bewertung des Time-Up-and-Go-Tests ist die Zeit, die ein geriatrischer Patient benötigt um aus einem Stuhl mit Lehne aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich umzudrehen und sich wieder auf den Stuhl zu setzen. Eine ausgeprägte Mobilitätseinschränkung besteht bei mehr als 30 Sekunden, eine funktionell relevante Mobilitätseinschränkung bei 20 bis 29 Sekunden. Eine geringe Mobilitätseinschränkung liegt bei 11 bis 19 Sekunden und uneingeschränkt mobil bei weniger als 10 Sekunden. (Kressig *et al.*, 2004)

Ein messbar zuverlässiger Faktor ist die reduzierte Muskelkraft, zu der ein chronisch niedriges Aktivitätsniveau führt, die sich in der Reduktion der Gehgeschwindigkeit manifestiert, messbar im Stuhl-Aufstehetest (TUG). (Steiber, 2016)

3.4.5 Assessment zur sozialen Situation

Sozialerhebungsbogen nach Nikolaus (SoS)

Der Sozialerhebungsbogen nach Nikolaus enthält vier Teile. Im ersten Teil werden die sozialen Kontakte und Unterstützungen, im zweiten Teil die sozialen Aktivitäten, im dritten Teil die Wohnverhältnisse und im vierten Teil die ökonomischen Verhältnisse abgefragt. Wenn von den maximal erreichbaren 25 Punkten weniger als 17 Punkte summiert werden, besteht psychosozialer Handlungsbedarf.

3.4.6 Assessment der Selbsthilfefähigkeit

ADL-Barthel Index

Mit dem Barthel -Index werden die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), d.h. die für die Grundversorgung relevanten praktisch-motorischen Fähigkeiten abgefragt und bewertet. Grundlage der Differenzierung zwischen vollständig pflegebedürftig (0 Punkte) und selbständig, keine Hilfsbedürftigkeit (100 Punkte) sind 10 unterschiedlich gerichtete Items. Die Ergebnisin-

terpretation für den Barthel-index ergibt bei 0-30 Punkten: weitgehend pflegeabhängig, 35-80 Punkten: hilfsbedürftig und bei 85-95 Punkten: punktuell hilfsbedürftig. (Suijker *et al.*, 2017)

erweiterter Barthel Index IADL

Die Bestimmung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (I-ADL) erlaubt Aussagen zur Alltagskompetenz eines Patienten. (Lawton, Brody, 1969) Defizite im IADL können eine ambulant geplante Therapie in Frage stellen. 8 Punkte für Frauen und 5 Punkte für Männer entsprechen dem Normwert ohne Einschränkungen. Da sich von den 8 abgefragten Items 3-4 auf hauswirtschaftliche Tätigkeiten beziehen, die traditionell eher von Frauen ausgeführt werden, erfolgt die Ergebnisinterpretation in Abhängigkeit vom Geschlecht. (Waldman, Potter, 1992)

3.4.7 Assessment der Kognition

Dem Tect

Eine höhere Sensitivität für beginnende kognitive Störungen zeigt der zeitaufwendigere, aber auch von geschultem Assistenzpersonal leicht durchführbare DemTect. (Kessler *et al.*, 2010) Der Test analysiert das Kurzzeitgedächtnis, die geistige Flexibilität und die verbale Flüssigkeit und ermöglicht eine Unterscheidung zwischen altersgemäßer kognitiver Leistung und geistigen Beeinträchtigungen mit Verdacht auf dementielles Syndrom. (Deppermann *et al.*, 2008) Der DemTect-B ist eine Replikation des DemTect-A. Beide können gegenseitig vertauscht werden. DemTect ist ein nützliches Instrument, um auch Patienten mit leichter Demenz und leichter kognitiver Beeinträchtigung zu identifizieren. (Kessler *et al.*, 2010)

Uhrentest (CCT)

Einen ersten Hinweis auf mögliche kognitive Defizite gibt der Uhrentest oder Clock Completion Test (CCT). Dabei soll der Patient in einem vorgegebenen Kreis zunächst die 12 Ziffern einer Uhr einzeichnen und dann eine vorgegebene Uhrzeit, z.B. Zehn Minuten nach elf Uhr, eintragen.

Mini Mental State Examination (MMSE)

Der MMSE umfasst 30 Aufgaben zur zeitlichen und örtlichen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfertigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. (Folstein *et al.*, 1975)

Mit dem relativ einfach durchführbaren Instrumenten können schwere und mittelschwere Defizite generell gut erkannt werden, bei leichten Defiziten besteht allerdings ein bildungsabhängiger Graubereich: Während bei Patienten mit Hochschulbildung bereits weniger als 28 Punkten als Indiz für Kognitionsstörungen anzusehen sind, werden bei Patienten mit weniger als 10 Jahren Ausbildung Werte zwischen 27 und 24 Punkte noch als normal angesehen. (Deppermann *et al.*, 2008)

Test zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung TFDD

Der Test zur Früherkennung von Demenz mit Depressionsabgrenzung wurde im Jahr 2002 von R. Ihl und B. Grass-Kapanke entwickelt und besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil dient der frühen Diagnostik einer Demenz. Im zweiten Teil erfolgt eine Einschätzung zum Ausschluss einer Depression. Der Betroffene soll sich selbst einschätzen und es erfolgt eine Fremdeinschätzung durch den Hausarzt oder eine nahestehende Person. (Fontana *et al.*, 2014)

3.4.8 Selbsteinschätzung

Um das Selbstbild der Patienten zu erfassen, ist Eigeneinschätzung mit Hilfe der Rosette, siehe Abbildung 17 mit verschiedenen Parametern sehr hilf-

reich. Die unterschiedlichen Dimensionen des Alltags werden von den Betroffenen selbst und mithilfe einer medizinischen Fachangestellten (MFA) nach Schulnoten bewertet. Anschließend werden vom Arzt noch einmal die Dimensionen des Alltags nach erhobenem Assessment in die Rosette eingetragen. Eigeneinschätzung und Beurteilung nach den geriatrischen Assessments variieren häufig, tendenziell betonen sie aber die Defizite. Die am schlechtesten bewerteten Funktionen haben oberste Priorität im Therapiekonzept.

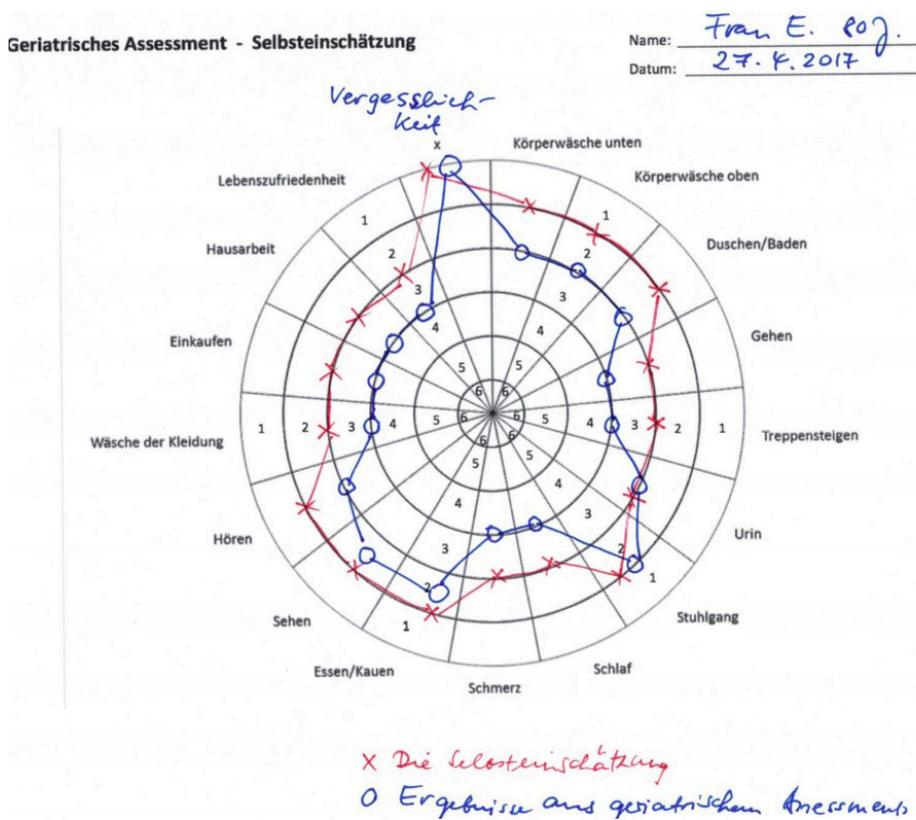


Abbildung 17: Rosette Selbsteinschätzung, Quelle: (Hermens, 2017)

3.4.9 Assessment der Emotionen

Geriatrische Depressionsskala (GDS)

Depressive Störungen werden bei Älteren vermehrt beobachtet und können zu massiven Beeinträchtigungen der sozialen Situation führen. Um rechtzeitig eine eventuell indizierte antidepressive Therapie einleiten zu können,

sollten geriatrische Patienten auch in dieser Dimension gescreent werden. (Deppermann *et al.*, 2008)

3.4.10 Assessment der Komorbiditäten

Charlson Comorbidity Index (CCI)

Der Charlson Komorbiditätsbogen enthält 19 chronische Erkrankungen die anamnestisch erhoben werden. Jede Erkrankung ist eine Bewertung (1 bis 6) hinterlegt. Die Summe ergibt die Komorbiditätsrate. Jede Lebensdekade erhöht das relative Risiko um 2,4, also annähernd gleich einer Index-Steigerung um 1 Punkt. Deshalb wird eine Anpassung über dem 40. Lebensjahr durch Hinzuzählen eines Punktes (ab 50 Jahre +1 Punkt, ab 60 Jahre +2 Punkte usw.) vorgenommen. Aus dem Charlson Index Punktwert ergibt sich der Komorbiditätsgrad.

Charlson Index Punktwert (ohne Alter)	0	1-2	3-4	>=5
Komorbiditätsgrad	I	II	III	IV
Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsstufen	Keine Zweiter- krankung	Leicht bis mäßig er- krankt	Mittelschwer erkrankt	Sehr schwer erkrankt

Tabelle 10: Komorbidität eines Patienten in vier Krankheitsgraden gemäß CCI, Quelle: (Charlson *et al.*, 1987)

Die kumulative Krankheit Rating Scale (CIRS)

Die CIRS dient ebenso der Bewertung kumulierter Erkrankungen. Hier werden 14 Organsysteme einer Bewertungsskala (0-4) unterzogen. Die Kategorie „Keine Schädigung“, „mild“, „mäßig“, „schwer“ und „sehr schwer“ ergeben sich durch Summierung der Bewertungspunkte. Die Bewertung der gesamten körperlichen Gesundheit ist ein wichtiges, aber wenig berücksichtigtes Problem in der geriatrischen Forschung. Die „cumulative Illness Rating Scale“ (CIRS) gehört zu den ersten Instrumenten, die versuchten,

die allgemeine Schwere der Erkrankung auf der Grundlage von klinischen Informationen zusammenzufassen. (Waldman, Potter, 1992)

Kaplan Feinstein Index (KFI)

Zur Quantifizierung der Komorbiditäten wurden für geriatrische Patienten verschiedene Instrumente entwickelt. 14 Organkategorien werden nach ihrem jeweiligen Schweregrad mit Punkten bewertet. Der Schwereindex (SI) wird als Quotient aus der Gesamtpunktzahl und Zahl der involvierten Organsysteme berechnet. (Waldman, Potter, 1992) Der KFI basiert auf 12 Begleiterkrankungen und Konditionen, die entsprechend ihrer Schwere mit jeweils 0 bis 3 Punkten bewertet werden. (Kaplan, Feinstein, 1974)

3.4.11 FORTA-Klassifikation - Vermeidung von Polypharmazie

In der Medikamentenanamnese ist gezielt nach Schlaf-, Schmerz- und Abführmitteln sowie nach Nahrungsergänzungsmitteln und Phytotherapeutika zu fragen.

Multimorbidität führt im Alter zwangsläufig immer zu Polypharmakotherapie. Eine Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Appetitverlust, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Übelkeit und Somnolenz sind die Folge.

Bei der Forta-Klassifikation handelt es sich um ein System, in dem Arzneimittel auf ihre Alterstauglichkeit bei älteren Patienten bewertet werden. Die zunehmende Anzahl von Medikamenten (Polypharmazie) birgt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei der komplexen Beurteilung des Allgemeinzustandes und bei Therapieentscheidungen für ältere Patienten muss man stets darauf achten, das Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen zu minimieren und falls möglich, Präparate wegzulassen. Die Heidelberger Autoren von FORTA (Fit for the Aged) haben einen etwas anderen Ansatz gewählt als viele der Negativlisten, in denen vor allem Arzneimittel aufgelistet sind, die man im Alter möglichst vermeiden sollte. In der

FORTA-Klassifikation werden Arzneistoffe in 4 Kategorien von A bis D eingestuft, die die Auswahl von Substanzen in der Pharmakotherapie von älteren Menschen empfiehlt. (Saum *et al.*, 2016)

3.5 Befunderhebung der Frailty - Körperlicher Status

3.5.1 Größe, Gewicht, BMI

Die erste Einschätzung des Ernährungszustandes einer Person erfolgt durch Messen und Wiegen. Das Verhältnis zwischen Gewicht und Größe zeigt der Body-Mass-Index (BMI). Ab 25 kg/m^2 gilt man als Erwachsener gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als übergewichtig, ab 30 kg/m^2 als fettleibig. Bei einem BMI unter $18,5 \text{ kg/m}^2$ spricht man von Untergewicht. Allerdings ist im Alter zunehmend die Abnahme der Körperlänge zu berücksichtigen, wodurch rechnerisch der BMI ansteigt, ohne dass hieraus ein Übergewicht abzuleiten ist. Auch hierdurch gewinnt der Taillenumfang im Alter zunehmend an Bedeutung. Die Fettmasse (FM) bezeichnet das gesamte im Körper vorhandene Fett. Dazu zählt neben dem Speicher- oder Depotfett auch das sogenannte Struktur- oder Baufett. Das Depotfett dient dem Körper als Energie- und Wärmespeicher. Das Strukturfett ist lebensnotwendig und spielt an verschiedenen Orten des Körpers eine Rolle, zum Beispiel hilft es beim Aufbau von Körperzellen und schützt die Organe. Bei dauerhaft erhöhter FM steigt jedoch das Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die fettfreie Masse (FFM) ergibt sich aus der Differenz von Gewicht und FM. Den größten Anteil an der FFM hat das Körperwasser mit durchschnittlich 73,2%. Weiterhin zählen Muskeln, Knochen, Organe, Knorpel, Sehnen und Bänder zur FFM. Die Skelettmuskelmasse (SMM) umfasst die Masse aller Muskeln, die den Körper bewegen und die Körperhaltung sichern. Die Skelettmuskelmasse dient auch der Wärmeproduktion (Thermogenese). Skelettmuskeln tragen wesentlich zum Energieverbrauch bei. Wird Skelettmuskelmasse aufgebaut, wird auch der Ruheenergieverbrauch gesteigert. Eine normale Muskelmasse kann dabei

helfen, mögliche Beschwerden des Bewegungsapparates zu vermeiden. Die Skelettmuskulatur kann darüber hinaus über Botenstoffe das Immunsystem, den Fettstoffwechsel und die Entstehung von Diabetes mellitus beeinflussen. Ab dem 30. Lebensjahr reduziert sich die Muskelmasse um 1 % pro Jahr. Von diesem degenerativen Abbau ist im besonderen Maße die Skelettmuskulatur betroffen. Deren Abbau wird als sarkopenische Adipositas, Verfettung der Muskulatur bezeichnet. Folgen und Gefahren des Muskelabbaus sind Inaktivität, körperliche Passivität, verminderte Reaktionsfähigkeit, Mobilitätsverlust, Gangunsicherheit, Fallneigung, Stürze und Knochenbrüche. (Speechley, Tinetti, 1991)

3.5.2 BIVA

Bei der bioelektrischen Impedanzvektoranalyse (BIVA) wird die fettfreie Masse des Körpers (FFM) untersucht. Der Phasenwinkel ϕ ist ein Maß für die Menge und Güte der Körperzellen. ϕ lässt Rückschlüsse über den Ernährungs- und Gesundheitszustand eines Menschen zu. Ein hoher Phasenwinkel ist mit einer guten körperlichen Verfassung gleichzusetzen. Generell nimmt der Phasenwinkel im Laufe des Lebens ab. Das Gesamtkörperwasser (TBW) macht beim gesunden Erwachsenen etwa 60% des Körpers aus. Die Menge des Körperwassers nimmt im Laufe des Lebens ab. Beim gesunden Menschen befindet sich das Gesamtkörperwasser zu zwei Dritteln innerhalb der Körperzellen, „intrazellulär“ (ICW) genannt und zu einem Drittel außerhalb der Zellen, „extrazellulär“ (ECW) genannt. Die Hydratation (HYD) gibt Auskunft über die Verteilung des Gesamtkörperwassers. Der in Prozent ausgegebene Wert entspricht dem Verhältnis von ECW zu ICW. Der Taillenumfang (WC) lässt Rückschlüsse auf die Menge des in der Bauchhöhle befindlichen Körperfettes zu. Dieses Bauchfett, auch viszerales Fett genannt, ist ein Risikofaktor für Erkrankungen an den Gefäßen, Arteriosklerose und Diabetes mellitus Typ 2, welche zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen können. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Frauen ab einem Taillenumfang von 80 cm und bei Männern ab 94 cm. Ein stark erhöhtes Risiko

besteht bei Frauen ab einem Taillenumfang von 88 cm, bei Männern ab 102 cm. Das Body Composition Chart (BCC) ist die grafische Darstellung des Verhältnisses von Fettmasse (FM) zu fettfreier Masse (FFM). Die zwei Achsen 1. *zunehmende Adipositas-zunehmende Magerkeit* und 2. *zunehmende Muskelmasse-zunehmende sarkopenische Adipositas* kreuzen sich. *Sarkopenische Adipositas* ist von großer Bedeutung zur Einschätzung der phänotypischen Kriterien der Frailty. Die verminderte Sekretion der anabolen Hormone ist zum Teil für die Abnahme der schlanken Körpermasse, die Zunahme der Fettgewebsmasse und die Ausdünnung der Haut im Alter verantwortlich. (Rudman *et al.*, 1990) (Sattler *et al.*, 2009) Ein 8-Elektroden-Segment-Multifrequenz-BIVA- Gerät ist ein gültiges Werkzeug, um die Körperzusammensetzung zu messen. (Bosy-Westphal *et al.*, 2013)

3.5.3 DEXA

In der Dual-Energy-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)-Technik kann die Abnahme der osteoklastischen Aktivität beurteilt werden. Sie dient der Osteoporose Diagnostik. (Kressig, Proust, 1998) Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Skeletts, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist. Daraus können häufig Knochenbrüche resultieren. Wirbelkörperfrakturen lassen sich bei mehr als 30% aller Frauen nach den Wechseljahren nachweisen. Männer mit einem niedrigen Östrogen- und Testosteronspiegel können auch betroffen sein. Der Knochenabbau führt zum Verlust an Stammzellen und damit zur eingeschränkten körperlichen Regeneration. Der Verlust an Knochenmarkstammzellen ist Ursache für Anämie und Immunschwäche. In den knochenaufbauenden Zellen, den Osteoblasten wird das Osteocalcin gebildet. Die DEXA misst den Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Density, BMD) an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals. Aus den Werten wird dann jeweils ein T-Score und Z-Score errechnet. Der T-Score vergleicht die gemessene Knochendichte mit den Werten eines knochengesunden jungen Erwachsenen und der Z-Score die Werte

mit den Durchschnittswerten Gleichaltriger. (Kleine-Gunk, 2017 S. 110) Osteoporose-Therapie wird sich auf die Alterungsprozesse konzentrieren. (Tung, Iqbal, 2007)

3.5.4 Das Darmmikrobiom

Darm-Mikrobiota beeinflusst alle Ebenen

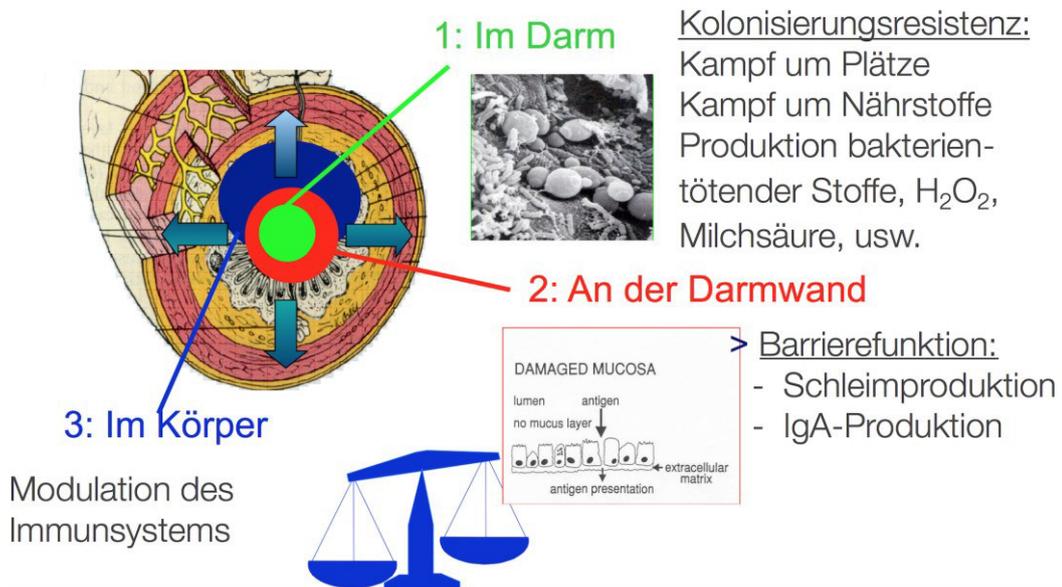


Abbildung 18: Darmmikrobiom, Quelle: Dr. med. Monika Pirlet-Gottwald

Das humane Mikrobiom, in Abbildung 18 dargestellt, hat einen Einfluss auf das Immunsystem, den Metabolismus und somit auf Gesundheit und Krankheit. (Salzberger *et al.*, 2017) Bis Mitte des 20. Jahrhunderts war die klinische Mikrobiologie auf Bakterienkulturen beschränkt, die den Nachweis von pathogenen Mikroorganismen ermöglichen. Das Wissen über die gegenseitige Beziehung zwischen Mensch und Mikroorganismen hat sich langsam erhöht. Mit der Einführung kulturunabhängiger Analysemethoden war erstmals eine umfassende Katalogisierung des menschlichen Mikrobioms möglich. (Steinhagen, Baumgart, 2017) Ein Ungleichgewicht in der bakteriellen Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota wurde mit verschiedenen Krankheiten einschließlich Mangelernährung, Über- und Untergewicht as-

soziiert. Die Darmmikrobiom Zusammensetzung verändert sich mit dem Alter. (Mariat *et al.*, 2009) Nährstoffe im Darm spielen eine wichtige Rolle bei der Veränderung der Darmmikrobiom Zusammensetzung im Alter. (Derer *et al.*, 2017) Das Darmmikrobiom passt sich an die Nahrungsaufnahme an, um die Energieernte aus der Nahrung zu optimieren. Diese Funktion wird in den Zuständen des Mangels an Nahrung als vorteilhaft angesehen, aber bei Überangebot kann sie die Entwicklung von Fettleibigkeit unterstützen. (Bischoff, 2017) Eine aktive Stelle des Mikroorganismus-Wirt-Wechselspiels ist die Darmschleimhaut. Eine spezifische Mikrobiota-Zusammensetzung und ihre Funktionalität modulieren die intestinale Barrierefunktion und bestimmen darüber hinaus pro-inflammatorische und entzündungshemmende Immunmechanismen. (Schroder, Ibrahim, 2017) Das Magen-Darmmikrobiom der älteren Menschen ist durch eine verminderte Butyrat-Produktionskapazität gekennzeichnet, was ein erhöhtes Risiko für degenerative Erkrankungen widerspiegelt. Somit sind Butyryl-CoA und das Acetat-CoA-Transferase-Gen ein wertvoller Marker für die gastrointestinale Mikrobiota-Funktion. (Hippe *et al.*, 2011)

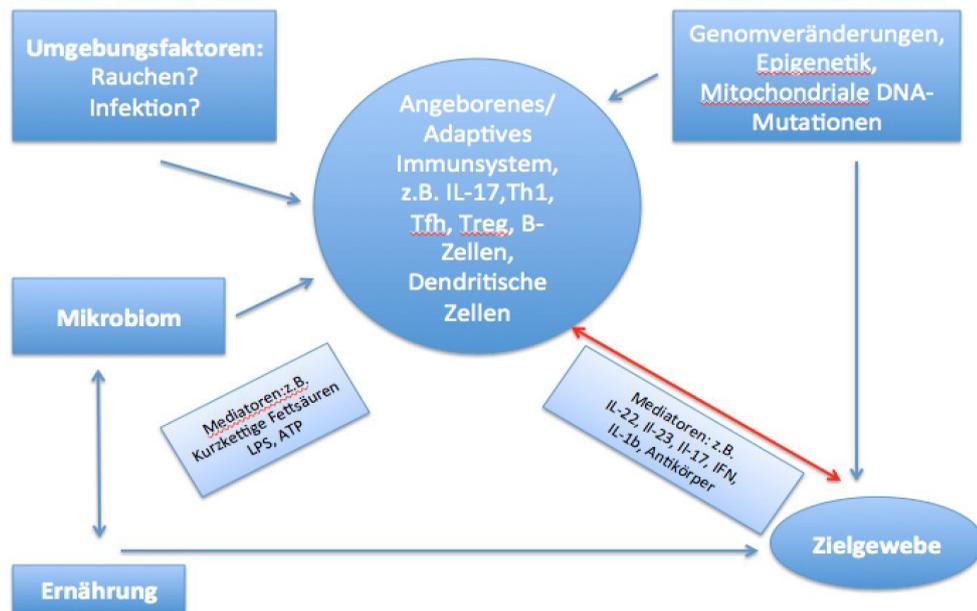


Abbildung 19: Mikrobiomabhängige Beeinflussung von Autoimmunität, Quelle: (Schroder, Ibrahim, 2017)

In Abbildung 19 ist die Mikrobiom-abhängige Beeinflussung der Autoimmunität dargestellt. Es gibt eine Beziehung zwischen Darm-Mikrobiom und Wirtsgesundheit, einschließlich des Alterungsprozesses. (Odamaki *et al.*, 2016) Die immunologische Leistung des Mikrobioms und die Interaktion der Darmbakterien mit dem ZNS und dem Gehirn nehmen an Bedeutung zu. (Akbari *et al.*, 2016)

Die molekulargenetische Labordiagnostik des Mikrobioms und die genetische Analyse, die sogenannte Sequenzierung des Mikrobioms (next generation-sequencing) ermöglicht das Erkennen fast aller bisher bekannten Darmbakterien. (Thevaranjan *et al.*, 2017) Derzeit bestehen für eine breite Umsetzung dieses diagnostischen Verfahrens noch methodische Probleme. Das menschliche Mikrobiom besitzt eine hohe Diversität und eine „Nulllinie“ für eine individuelle Aussage ist noch nicht validiert. (Park *et al.*, 2015)

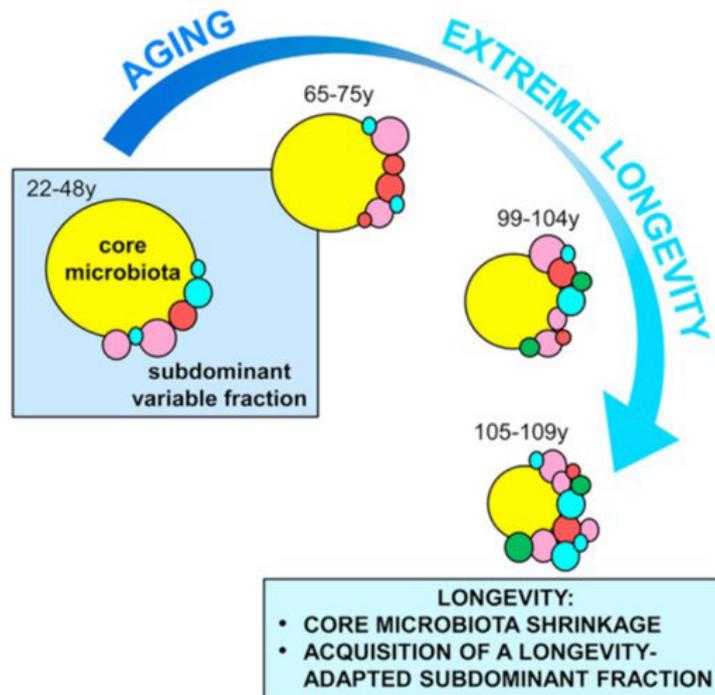


Abbildung 20: Das Mikrobiom im Alterungsprozess, Quelle (Biagi *et al.*, 2016)

In Abbildung 20 zeigt sich das Mikrobiom im Alterungsprozess und stellt die Langlebigkeit als ein komplexes Merkmal dar, in dem Genetik, Umwelt und Stochastik zusammen spielen, um 100 oder mehr Lebensjahre zu erreichen. **Wegen seiner Auswirkungen auf den menschlichen Stoffwechsel und die Immunologie steht das Darmmikrobiom als eine mögliche Determinante für gesundes Altern.** In der Tat kann die Erhaltung der Wirtsmikroben-Homöostase der Entzündung, der Permeabilitätszunahme und dem Rückgang der Knochen- und kognitiven Gesundheit entgegen wirken. Diese Eigenschaften werden bei langlebigen Individuen und auch bei extremer Langlebigkeit aufrecht erhalten bleiben. Bei denen sind sogar opportunistische und allochthone Bakterien im Mikrobiom zu finden, die möglicherweise die Gesundheitserhaltung während des Alterns unterstützen, wie z. B. *Akkermansia*, *Bifidobacterium* und *Christensenellaceae*. (Biagi *et al.*, 2016)

3.5.5 Messung der Hautalterung, Hautdicke

Die Beschaffenheit der Haut kann gemessen werden mit dem **Multi Dermoscope MDS 800**. Zur Hautanalyse stehen 5 Messparameter zur Verfügung: Hautfeuchtigkeit, Talgproduktion an der Hautoberfläche, den Haaren und der Kopfhaut. Es wird die Elastizität der Haut gemessen und damit das biologische Hautaltern ermittelt.

3.5.6 VNS Analyse (HRV)

Der im Alter ansteigende Blutspiegel des Neurotransmitters Noradrenalin und des Hormons Kortisol korreliert zu den anabolen Hormonen, die absinken. Das ist Ausdruck der nachlassenden Stresstoleranz im Alter. Weil die homöostatische Beeinträchtigung Ursache der Frailty ist, kann die Herzfrequenzdynamik als Screening-Methode, zur Verlaufsbeurteilung oder zur Überwachung der klinischen Anfälligkeit bei älteren Personen genutzt werden. Die Herzratenvariabilität (HRV) dient zur Analyse des vegetativen Nervensystems und kann das biologische Alter ermitteln. (Chaves *et al.*, 2008)

Als HRV wird die Fähigkeit des vegetativen Nervensystems (VNS) bezeichnet, die Frequenz des Herzschlages ständig an die aktuellen Erfordernisse anzupassen. Die HRV ist ein Spiegelbild der Vorgänge im Körperinneren und reagiert auf innere und äußere Belastungen. Die Messung eröffnet neue Perspektiven für Prävention, Wohlbefinden und Gesundheit.

Dysbalancen des VNS sind typischerweise gekennzeichnet durch ein hyperaktives, energieverbrauchendes sympathisches System und ein hypoaktives parasympathisches System. **Dieses Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus ist für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich.** Der exzessive Energieverbrauch führt zu vorzeitiger Alterung und Krankheit. Körperlicher Verfall und Gebrechlichkeit sind Folgen irreversibler Veränderungen in diesem dynamischen, hochkomplexen System, dem autonomen Nervensystem. Es besteht eine invertierte Rela-

tion zwischen der vegetativen Balance und allen Risikofaktoren wie Bewegungsmangel, Übergewicht, Nikotinabusus, Bluthochdruck, diabetische Stoffwechsellage, genetische Disposition und Stress.

Chronischer Stress verursacht die Freisetzung von Kortisol und Noradrenalin und andere Neurotransmitter, die über sympathoexzitatorische Pfade direkten Einfluss auf das Herz haben. Diese neuroviszerale Integration befähigt den Organismus, sich situationsbedingt, adäquat und flexibel den äußeren Herausforderungen einerseits wie Stress, Bedrohungen anzupassen und sich andererseits im Schlaf zu regenerieren und zu entspannen. Da das Herz ein Teil dieses komplexen autonomen Netzwerkes ist, ist die HRV ein Marker für eine gesunde Herzfunktion und ein wichtiger Marker für die Anpassungsfähigkeit des Individuums. Bei vermehrter Sympathikusaktivität, wie unter Stressbedingungen wird TNF-alpha gebildet und dadurch die Synthese von Serotonin und Melatonin aus Tryptophan verhindert. Der Vagus als Gegenspieler kann wiederum über die Synthese von Acetylcholin die Synthese von TNF-alpha und anderen inflammatorischen Zytokinen blockieren. (Huikuri *et al.*, 2000) Der einfachste Weg um die individuelle Reaktionslage des VNS zu dokumentieren ist die Messung der HRV. Hierbei misst man die „Schlag-zu-Schlag“ Variabilität normaler Herzschläge oder R-R-Abstände im EKG und analysiert diese über eine mathematische Formel. (Lewis, McNarry, 2015)

3.5.7 Biomarker

Die „American Federation for Aging Research“ hat die folgenden Kriterien für einen Biomarker des Alterns vorgeschlagen:

1. Ein Biomarker muss die Alterungsrate, das biologische Alter vorher-sagen. Er muss ein besserer Prädiktor für die Lebensdauer sein als das chronologische Alter.
2. Er muss den Verlauf der Alterungsprozesse überwachen können.

3. Er muss nicht invasiv, oft und einfach getestet werden können, wie zum Beispiel durch Blutprobe oder bildgebende Verfahren.
4. Es muss etwas sein, das bei Menschen und bei Labortieren wie Mäusen funktioniert, um es zunächst testen zu können, bevor es bei Menschen validiert wird. (Burkle *et al.*, 2015)

Biomarker des Alterns sollten potenzielle Marker und Methoden zur Beurteilung des biologischen Alters sein, die das Risiko eine Altersgebrechlichkeit zu entwickeln beurteilen kann. (Miller, 2001) Burkle *et al.* unterscheiden zwei Biomarker: 1. Neutrale und 2. Marker der chronologischen Alterung. Die Erkennung einer früheren schnelleren als normaler Alterungsrate bei einer bestimmten Person sollte auch alarmierend sein und zusätzliche diagnostische und präventive Maßnahmen verlangen. (Burkle *et al.*, 2015) Für Putin *et al.* gibt es 5 wichtigste Marker für die Vorhersage des menschlichen chronologischen Alters: Albumin, Glukose, alkalische Phosphatase, Harnstoff und Erythrozyten. Sie sind als Prädiktor minimal-invasiver und erschwinglicher Methoden zu bewerten und integrieren Biomarker des Alterns beim Menschen. (Putin *et al.*, 2016) Frailty ist ein multidimensionales geriatrisches Syndrom, das durch einen Zustand erhöhter Anfälligkeit gegenüber Krankheiten gekennzeichnet ist. Baylis *et al.* sehen die endokrinen Biomarker als Prädiktoren der Gebrechlichkeit und der Sterblichkeit. Altersbedingte Veränderungen der immun-endokrinen Achse mit ansteigendem Quotient von DHEA-S zu Cortisol und erhöhte Leukozytenzahl mit Linksverschiebung im Differentialblutbild als Indiz für chronische Entzündung sind signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden, altersgebrechlich zu werden. Ein Screening-Programm im Alter von 60-70 Jahren könnte dazu beitragen Personen zu identifizieren, die dafür ein hohes Risiko haben. (Baylis *et al.*, 2013) Der alter-assozierte Verlust der Leberfunktion ist seit Jahrzehnten bekannt. Die Ursolsäure vermittelt den Leberschutz. Durch die Verbesserung der Anti-Aging-Biomarker kann die Ursolsäure als Indiz für Leberregeneration verwendet werden und ist damit ein indirekter Biomarker

des Alterns. (Gharibi *et al.*, 2017) Zelluläre Seneszenz ist ein starker Tumorsuppressiver Mechanismus, der die Zellproliferation unterdrückt und mit dem Altern verbunden ist. Der Lamin B1 Verlust kann als Biomarker der Seneszenz sowohl *in vitro* als auch *in vivo* dienen. (Freund *et al.*, 2012) In der Konsensus-Konferenz (Longo *et al.*, 2015) wurde eine Liste potenzieller Marker und Methoden zur Beurteilung des biologischen Alters und des Risikos, altersbedingte Krankheiten zu entwickeln, erörtert. Diese Liste ist in Tabelle 11 zusammengefasst.

Standard-Assessments	Gehgeschwindigkeit (TUG), Handgriffstärke, VO2max
Metabolische Parameter	Insulin, Insulinresistenz, HOMA-index, Nüchternblutzucker, OGTT, HbA1c, Adiponectin, DEXA, BIVA: viscerales Fett
Kardiovaskuläre Parameter	LDL, HDL, Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit, Intima-Mediadicke (IMD), linksventrikuläre diastolische Funktion (EF)
Entzündliche Marker	CRP, IL-6, TNF- α , Leukozytenzahl, lymphatisch/myeloisches Verhältnis
Kognitive Leistungen	Minimentaltest, Demtec, Uhrentest
Anaboler Hormonstatus	Testosteron, DHEA-S, IGF-1
Epigenetisches Profil	DNA-Methylierung
Ausschluß Niereninsuffizienz	Kreatinin, GFR, Micraltest

Tabelle 11: Biomarker für biologisches Alter, Quelle: (Longo *et al.*, 2015)

Glycokonjugate werden auch vorgeschlagen, um als prädiktive Biomarker der menschlichen Alterung zu dienen (Dall'Olio *et al.*, 2013)

Hormonstatus

Der Frailty Status ist streng mit dem Hormonstatus assoziiert. Dabei ist die Vielzahl der verminderten anabolen Parameter ausschlaggebend. Besonders der Blutplasmaspiegel von Testosteron, DHEA und IGF-1 sind bei älteren Menschen hochsignifikant mit der Klinik und der Prognose der Frailty verbunden. Dieser anabole Hormonstatus ist auch ausschlaggebend für die

klinischen Endpunkte Invalidität und Mortalität. (Friedrich *et al.*, 2012) Weitere Defizite im Hormonstatus können den Frailty status verschlechtern. Östrogen-, Progesteron- und Serotoninmangel schwächen zusätzlich die Regenerations- und Funktionsfähigkeit der Organe. (Römmler, 2014. S.125) Die Gebrechlichkeit hängt eng mit dem zirkulierenden Gesamt- und freiem Testosteron, dem Gesamt- und freiem Estradiol sowie dem SHGB zusammen. (Eichholzer *et al.*, 2012), (Maggio *et al.*, 2007) Hohe IGF-1 Spiegel korrelieren mit Karzinomen, niedrige mit kardiovaskulären Erkrankungen und mit Frailty. Es ergibt sich eine U-förmige Beziehung zu diesen Risikoerkrankungen. (Svensson *et al.*, 2012) 1993 forderten Morley *et al.* eine Langzeitstudie zur Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern. Unter anderem wurde festgestellt, dass durch Harmonisierung des Testosteronspiegles der Cholesterinspiegel abnahm, ohne das HDL zu beeinflussen. (Morley *et al.*, 1993) Niedrige Testosteronspiegel bei Männern wurden mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (Shores *et al.*, 2012) Die Normalisierung des Testosteronspiegels ist mit einer verminderten Inzidenz von Myokardinfarkt und Mortalität bei Männern verbunden. (Sharma *et al.*, 2015) Der niedrige Serumspiegel von freiem Testosteron sollte als Indikator für Frailty dienen. (Pasiakos *et al.*, 2017) **In weiteren Studien sollte untersucht werden, inwieweit eine rechtzeitige Normalisierung des freien Testosterons Frailty verhindern kann.** (Hyde *et al.*, 2010)

Chronische Entzündung

Die wichtigsten Treiber der altersabhängigen Entzündung liegen wahrscheinlich auf zellulärer und molekularer Ebene. Die zelluläre Seneszenz ist mit einem pro-inflammatorischen, seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp assoziiert, der durch schädliche Agenzien (Strahlung, Viren) und möglicherweise durch kontinuierliche Exposition gegenüber Zelltrümmern ausgelöst wird. (Coppe *et al.*, 2011). Chronische Entzündungen sind mit normaler und pathologischer Alterung verbunden. Eine chronische,

progressive, niedergradige Entzündung führt zu vorzeitiger Alterung. Systemische chronische Entzündungen fördern die Alterung durch ROS-vermittelte Exazerbation von Telomere-Dysfunktion und Zell-Seneszenz. (Jurk *et al.*, 2014) Glykoproteine sind als Biomarker für die Gebrechlichkeit zu betrachten. Sie sind beim Frailty Syndrom erhöht. Die Plasmaspiegel der entzündlichen Glykoproteine, Transferrin, Fibrinogen, und Interleukin-6 erhöhten sich von non-frail über pre-frail zu frail signifikant. (Darvin *et al.*, 2014) Pro-inflammatorische, galaktosylierte N-Glycane stellen bedeutende Biomarker des biologischen Alters beim Menschen dar. (Dall'Olio *et al.*, 2013) Der Nachweis von zirkulierenden micro-RNAs eröffnet eine neue Ära in der systemischen und gewebespezifischen Biomarkerforschung. Micro-RNA-basierte entzündungshemmende Mechanismen können eine entscheidende Rolle während des Alterns spielen. Ein chronischer, niedrig gradiger, proinflammatorischer Status ist für die Zell-Seneszenz typisch. Eine Reihe solcher zirkulierenden micro-RNAs scheinen vielversprechende Biomarker für die großen altersbedingten Krankheiten zu sein, die einen gemeinsamen chronischen, niedrigen proinflammatorischen Status haben. (Olivieri *et al.*, 2013) Die konstitutive Entzündung, die das fortgeschrittene Alter charakterisiert, wird als Entzündungsalter bezeichnet. Dieser Prozess ist mit altersbedingten Veränderungen der Immun-Homöostase und der Darm-Mikrobiota verbunden. Kim *et al.* untersuchten die Beziehung zwischen Alterung und der im Darmmikrobiom durch Lipopolysaccharide induzierbare Entzündung. Die Alterung erhöhte die Expression von Entzündungsmediatoren, eine NF-KappaB Aktivierung. Das bedeutet, dass Darmmikrobiom-LPS die Entzündungsalterung beschleunigen kann und SAMHD1 (sterilen alpha-Motiv-Domänen- und HD-Domänen-haltigen Proteins 1) im Dickdarm bei Älteren eine entzündungshemmende Wirkung haben kann. (Kim *et al.*, 2016)

Anämie

Eine Anämie ist oft, wenn auch nicht schwer, in der älteren Bevölkerung anzutreffen. Da die Anämie Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Erholung von Krankheiten und die funktionalen Fähigkeiten bei älteren Personen hat, ist sie ebenso ein Biomarker für Degeneration. (Guralnik *et al.*, 2004) Es liegt eine hohe Prävalenz der Anämie bei Personen von 65 Jahren und älter vor (Gaskell *et al.*, 2008), besonders häufig bei Pflegeheimbewohnern und bei Krankenhausaufnahmen zu beobachten. (Skjelbakken *et al.*, 2005) Ältere Frauen und Männer mit einem niedrigen Testosteronspiegel haben ein erhöhtes Risiko einer Anämie. (Ferrucci *et al.*, 2006)

Untersuchungen von Romero-Ruperto zeigten, dass anämische Patienten niedrigere Werte im Barthel-Index hatten. Die Sterblichkeit ein Jahr nach der Entlassung aus dem Krankenhaus betrug 47,9%. Alle geriatrischen Indizes, wie Barthel-Index, Charlson-Komorbiditätsindex, Mini-Mentale-Test, und Mini-Nutritional-Assessment zeigten bei Patienten, die ein Jahr nach der Entlassung starben, schlechtere Werte. Die Prävalenz der Anämie bei älteren Menschen ist mit einem schlechteren Funktionsstatus verbunden. (Romero-Ruperto *et al.*, 2015)

Epigenetik

Die epigenetische Uhr und verwandte Methylierungs-basierte Biomarker des Alterns sind wohl die genauesten der epigenetischen Remodellierung, die bei verschiedenen Zelltypen, Geweben und Organen während der Alterung des Menschen stattfinden. Bisherige Studien haben gezeigt, dass das epigenetische Zeitalter den kognitiven Status, die körperliche Fitness und die Gesamtheit der Sterblichkeit im Alter von Populationen betrifft. Das epigenetische Alter der PBMCs ist auf das biologische Alter oder das physiologische Alter zurückzuführen. Andere ergänzende Biomarker des Alterns spielen zweifellos auch eine entscheidende Rolle. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass ein einziger blutbasierter Biomarker des Alterns (wie epi-

genetisches Alter) alle Aspekte des physiologischen Alters erfasst. Insgesamt deuten Studien darauf hin, dass die Nachkommen von Semi-Supercentenarians repräsentativ für epigenetische Determinanten eines gesunden Alterns sind. Durch das Verständnis, warum die Nachkommen von Hundertjährigen vor epigenetischer Alterung geschützt sind, können wir lernen, wie wir die Vorteile eines erfolgreichen Alterns auf die allgemeine Bevölkerung ausdehnen können. (Horvath *et al.*, 2015)

4 Prävention gegen Frailty

Das scheinbare Paradoxon „Vieles was für uns schädlich ist, ist gut für uns“, „Dosis facit venenum“, „Die Dosis macht das Gift“, die *Hormesis* ist ein Eckpfeiler der Prävention. Die dynamische Natur der lebenden Systeme, auch die des Homo sapiens verfügt über die Fähigkeiten, auf Schäden zu reagieren und diese zu reparieren. Diese Fähigkeit der Selbstreparatur ist nicht statisch, sondern ändert sich ständig, passt sich an und gestaltet sich um. Die Homöostase ist eine zentrale Säule der modernen Physiologie. Der Begriff Homöostase wurde von Walter Bradford Cannon erfunden, um das Prinzip des "milieu intérieur", eine konstante innere körperliche Umgebung zu definieren. Als Reaktion auf externe und interne Reize passen sich biologische Systeme kontinuierlich und kurzfristige sowohl an Sollwerte als auch an die Reichweite der "normalen" Kapazität an. Der modifizierte Begriff „Adaptive Homöostase“ kann insbesondere bei Studien über Stress, Toxikologie, Krankheit und Alterung nützlich sein. Adaptive Homöostase kann wie folgt definiert werden: "Die vorübergehende Expansion oder Kontraktion des homöostatischen Bereichs als Reaktion auf die Exposition gegenüber subtoxischen, nicht schädigenden, signalisierenden Molekülen oder Ereignissen oder die Entfernung oder Beendigung solcher Moleküle oder Ereignisse." (Davies, 2016) In diesen Prozessen besteht der Ansatz für die Prävention vor der Altersgebrechlichkeit. (Rattan, 2014) Wird der Orga-

nismus wiederholten Schädigungen ausgesetzt, so entwickelt er spezifische Schutz- und Abwehrmechanismen. Diese Mechanismen reparieren nicht nur die entstandenen Schäden, sie bereiten den Körper auch darauf vor, sich vor künftigen Schäden zu schützen. (Lopez-Otin *et al.*, 2013) Prävention bedeutet diese Reparaturmechanismen zu unterstützen. Präventionsmaßnahmen gegen die Altersgebrechlichkeit beinhalten einerseits durch Kenntnis der Risikofaktoren die Verhinderung der Frailty durch eine *primäre Prävention* und andererseits ein klinisches Behandlungskonzept, um das Fortschreiten der Frailty zu verhindern, *sekundäre und tertiäre Prävention*. (Tian, Xu, 2016) Die sekundäre präventive Intervention richtet sich nach den typischen Symptomen der Vorstufen von Frailty. Inhalt ist, diese zu erkennen und zu behandeln. Bei der Diagnosestellung „Frailty“ ist der Verlauf zu verzögern oder umzukehren und es sind die ursächlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu vermeiden. Dazu gehört die Behandlung von Komorbiditäten, Vermeidung von Polypharmazie, Behandlung defizitärer Zustände. (Claesson *et al.*, 2012) Einfache präventive Maßnahmen wie adäquate Ernährung, medizinische Trainingstherapie, Bewegung, antiinflammatorische Medikamente, Hormonersatztherapie, Impfung und die Sanierung der Darmflora können dem Syndrom Frailty entgegenwirken. (Schroder, Ibrahim, 2017) Die primäre Prävention gegen Frailty zielt darauf ab, die alterungsbedingte Pathologie zu verlangsamen. (Burkle *et al.*, 2015) Durch Prävention ist das Altern selbst nicht zu verhindern, aber dessen Geschwindigkeit und Qualität kann durch Kenntnis der biophysikalischen und biochemischen Abläufe erheblich variieren und das bereits in den 40iger Lebensjahren. (Römmeler, 2016), (Belsky *et al.*, 2015)

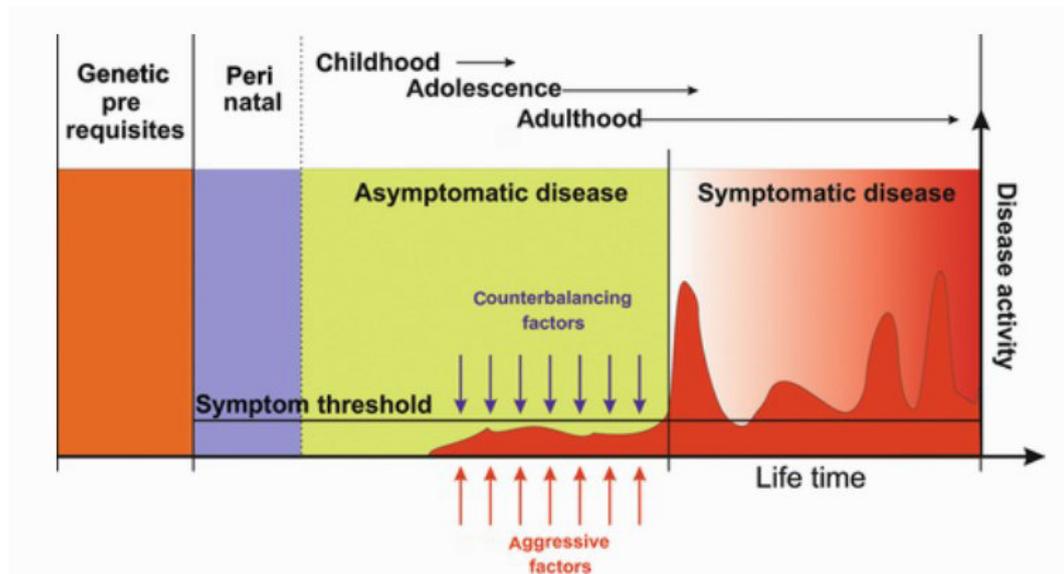


Abbildung 21: Primordiale Prävention in der Genetik , primäre Prävention von perinatal Zeit an unter der Symptomschwelle, sekundäre Prävention über der Symptomschwelle, Quelle: (Straub, Schradin, 2016)

In Abbildung 21 sind vier Phasen der Entstehung einer Erkrankung zum Beispiel der Frailty dargestellt. Phase 1: Genetik/ Epigenetik; Phase 2: Perinatal-Phase; Phase 3: Kindheit / Adoleszenz / Adult, asymptomatische Phase mit der noch nicht überschrittenen Symptomschwelle; Phase 4: die Symptomschwelle ist überschritten, die Krankheit ist ausgebrochen. In der asymptomatischen Phase sollte die primäre Prävention gegen Frailty beginnen.

4.1 Primäre Prävention

Die Primärprävention setzt vor Eintreten der Krankheit ein und zielt darauf ab, eine Erkrankung von vornherein zu verhindern. Dabei geht es darum, Risikofaktoren vorzubeugen und auszuschalten. (Gems, 2014) Die Primärprävention richtet sich an Risikogruppen, Gesunde und vermeintlich Gesunde, Personen ohne Krankheitssymptome. Die Prävention gegen Frailty geschieht durch die Modulation des Alterns. (Rattan, 2006) Jedes Kennzeichen des Alterungsprozesses hat ein Antidot, wie in Tabelle 12 dargestellt. Die primordiale, ursprüngliche Prävention setzt dort ein. Sie findet

anhand der neun Kennzeichen des Alterns auf molekularer, zellulärer Ebene statt. (Lopez-Otin *et al.*, 2013)

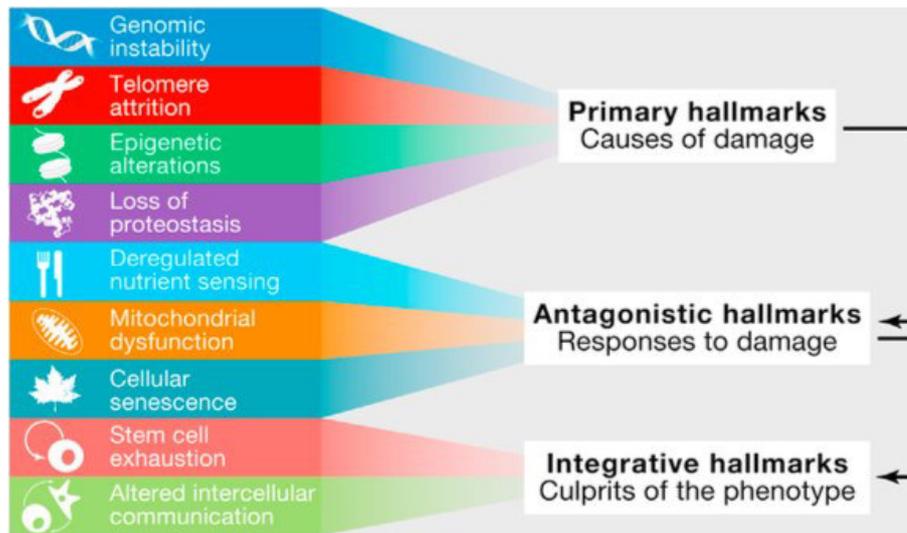


Abbildung 22: Funktionelle Verschaltung zwischen den Kennzeichen des Alters, Quelle: (Lopez-Otin *et al.*, 2013)

Die in Abbildung 22 dargestellten neun Kennzeichen des Alterns lassen sich in drei Kategorien aufteilen.

1. *Primäre Kennzeichen* sind die Genominstabilität, Abrieb der Telomere und die Epigenetische Alteration. Diese sind alle eindeutig negativ.
2. Im Gegensatz dazu haben die *Antagonistischen Kennzeichen* je nach Intensität entgegengesetzte Effekte. Auf niedrigem Niveau vermitteln sie positive Effekte, aber auf hohem Niveau werden sie schädlich. Diese Kennzeichen können als Schutz des Organismus vor Schäden oder Nährstoffknappheit angesehen werden. Verschärfen sie sich und werden chronisch, erzeugen sie weiteren Schaden. Dies ist der Fall bei Seneszenz, die den Organismus vor Krebs schützt, aber im Übermaß das Altern fördern kann. Ähnlich vermitteln die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die Zellsignalisierung und das Überleben. Diese können aber bei chronisch hohem Niveau zu zellulären Schäden führen. Ebenso sind optimale Nährstoffsensoren und ein anaboler Hormonstatus für das

Überleben wichtig, aber im Übermaß über lange Zeit können sie pathologische Folgen haben.

- Die dritte Kategorie umfasst die *Integrativen Kennzeichen*, die Stammzellerschöpfung und die interzelluläre Kommunikation, die direkt die Gewebe-Homöostase und -funktion beeinflussen.

Die primären Kennzeichen könnten die initiierenden Auslöser sein, deren schädliche Folgen sich schrittweise mit der Zeit ansammeln. Die antagonistischen Kennzeichen, die grundsätzlich vorteilhaft sind, werden in einem Prozess, der zum Teil durch die primären Kennzeichen gefördert wird, zunehmend negativ. Schließlich entstehen die integrativen Kennzeichen, wenn die akkumulierten Schäden, die durch die primären und antagonistischen Kennzeichen verursacht werden, nicht mehr durch gewebehomöostatische Mechanismen kompensiert werden können. (Lopez-Otin *et al.*, 2013)

Kennzeichen des Alterns	Ziel der Prävention
1. Genomische Instabilität	Eliminierung geschädigter Zellen
2. Telomerabrieb	Telomerase-Reaktivierung
3. Epigenetische Veränderungen	Epigenetische Medikamente
4. Verlust der Proteostase	Aktivierung der Chaperone und des proteolytischen Systems
5. Deregulierte Nährstoffsensoren	Kalorienrestriktion, IIS und mTOR-Inhibitoren, AMPK und Sirtuin-Aktivierung (Römmler, 2016)
6. Mitochondriale Dysfunktion	Mitohermesis, Mitophagen, (IHHT)
7. Zelluläre Seneszenz	Beseitigung seneszenten Zellen
8. Stammzell-Erschöpfung	Stammzellbasierte Therapie
9. veränderte interzelluläre Kommunikation	anti-inflammatorische Medikamente, Blut verjüngende Faktoren

Tabelle 12: Antidots gegen die neun Kennzeichen des Alterns, Quelle: (Lopez-Otin *et al.*, 2013)

Eine große Herausforderung besteht darin, die Zusammenhänge zwischen diesen neun Kennzeichen und deren relative Wertigkeiten zum Altern zu erkennen, um pharmazeutische Präventionsmaßnahmen zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit zu erforschen und den Alterungsverlauf mit minimalen Nebenwirkungen zu begleiten. In Tabelle 12 sind die Antidots gegen die Kennzeichen des Alterns aufgeführt.

Die primäre Prävention beinhaltet Lifestyle-Intervention wie Ernährung, Bewegung, Impfung, Gewichtskontrolle und die symptomorientierte Suche nach Defiziten über Assessments und Laboranalysen. Der Ausgleich der gemessenen Defizite, wie zum Beispiel einen defizitären anabolen Hormonstatus mittels der Hormonersatztherapie (HRT) zu regulieren, kann das Entstehen einer Krankheit wie Frailty verhindern.

Hormonersatztherapie (HRT)

Da der Frailty Status mit einem immensen Hormondefizit einhergeht, ist die Supplementierung, der multiple Hormonersatz, ein wesentlicher Aspekt der Prävention. Wirkungen der off-label Supplementierung von Progesteron zur Prävention im Alter sind in Tabelle 13 dargestellt.

Neuroprotektion und Regeneration
Endotheliale Gefäßprotektion
Protektion gegenüber Hautalterung und Osteoporose

Tabelle 13: Progesteron zur Prävention im Alter, Quelle: (Römmler, 2014. S.127)

Die kutanen Vorteile einer HRT bei alten multimorbiden Menschen mit eingeschränkter Magen-Darmfunktion sollte in Erwägung gezogen werden. (Swatschek *et al.*, 2002) Die mit der Alterung verbundene Abnahme von Östrogen, Testosteron, DHEA, Progesteron und Pregnenolon könnten durch eine transdermale Gabe ausgeglichen werden. (Phillips *et al.*, 2001) Die HRT hat positive Effekte auf die Hautalterung. (Sator *et al.*, 2007) Die Kollagenproduktion in der gealterten Haut kann durch transdermale Estradiolgabe stimuliert werden. (Rittie *et al.*, 2008)

<i>Vitalitätsmangel:</i> Müdigkeit, Lustlosigkeit, Stimmungslabilität,
<i>Kognitionseinschränkungen:</i> Gedächtnisschwäche, Lernen und Erinnern, Schmerzintoleranz,
<i>Arthritis, Spondylitis:</i> Gelenk-Muskel- und Rückenschmerzen, Arthroseentwicklung
<i>Autoimmunerkrankungen:</i> neurodegenerative und inflammatorische Aspekte
<i>Demyelinisierungen:</i> peripheres und zentrales Nervensystem
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i> Ängste, Depression, Wahrnehmung, Gedächtnis, gestörter Schlaf
Gesundheitsprävention: Altersprozesse

Tabelle 14: Pregnenolon zur Prävention im Alter, Quelle: (Römmler, 2014. S. 147)

Die Indikation zur Pregnenolon Substitution und Therapie wird in Tabelle 14 gezeigt.

Um den Magen-Darm-Trakt zu umgehen, eignet sich das transdermale Konzept nach Dr. Schatton, Abbildung 23, zum Ausgleich des multiplen Hormondefizits. (Nicklas *et al.*, 2009)

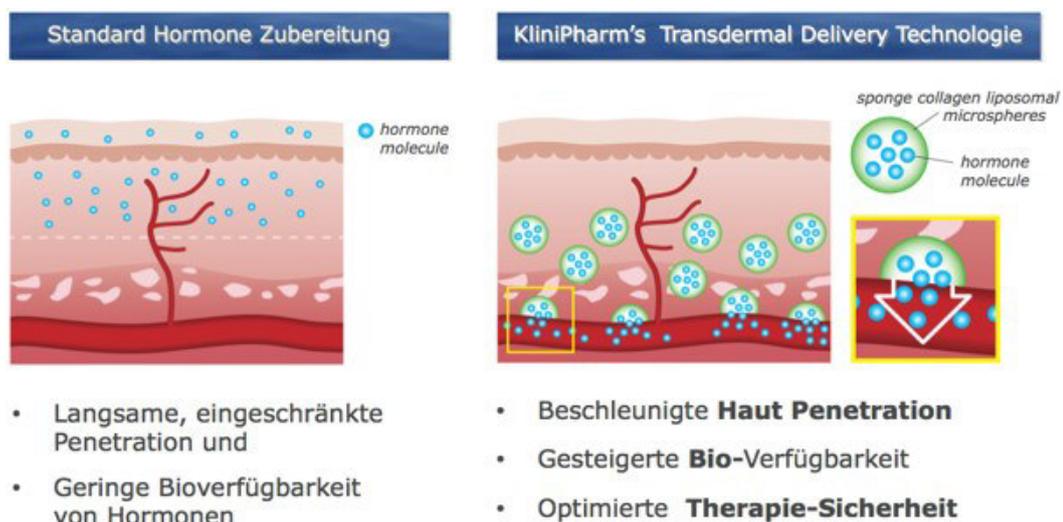


Abbildung 23: Schwamm-Kollagen-Liposomen für transdermale Hormonersatztherapie, Vesigel®, Quelle: (Nicklas *et al.*, 2009)

Impfung

In der Impfanamnese bestehen bei fast allen geriatrischen Patienten Lücken, gemessen an den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO). Bei fehlendem Impfpass ist eine Neuausstellung sinnvoll. Alle Erwachsenen sollten bei der nächsten fälligen Tetanusimpfung eine Kombinationsimpfung mit Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis bekommen. Bei allen Personen über 60 Jahre empfiehlt die STIKO Impfungen gegen Grippe und Pneumokokken-Erkrankungen.

Gerade für ältere Menschen sollte Impfen neben den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen zur aktiven Gesundheitsvorsorge gehören. Ab 50 Jahren können sich Personen mit einer Impfung gegen Herpes Zoster vorbeugen.

Ernährung

Mit steigendem Alter kommt es, individuell unterschiedlich ausgeprägt, zu Veränderungen an Organen und Organsystemen auf zellulärer und molekularer Ebene, die zu Funktionsstörungen im Stoffwechsel führen können. Viele der im Alter auftretenden physiologischen Veränderungen gehen mit Ernährungsstörungen einher. **Ernährungsfaktoren haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Geschwindigkeit von Alterungsprozessen und die Entstehung von altersassoziierten Krankheiten und damit auf die gesunde Lebensspanne.** Ebenso können bestehende akute oder chronische Erkrankungen im Alter zu Defiziten in der Ernährung führen und bestehende Ernährungsprobleme verstärken. Gastrointestinale Veränderungen im Alter führen zur Verminderung des Appetit- und Durstempfindens. Der Gesamtenergieumsatz, die Glukosetoleranz und die hepatischen Glykogenreserven nehmen ab. Durch die zunehmende Insuffizienz der β -Oxidation kommt es zur Akkumulation des Gesamt- und des viszeralen Körperfettanteils, zur sarkopenischen Adipositas. Durch die reduzierte Muskelmasse verfügt der Organismus nicht über ausreichend Proteinreserven. Das Angebot an Aminosäuren, die für die Synthese neuer Proteine und zur

Glukoneogenese notwendig sind, ist reduziert. Mit zunehmendem Alter sinkt der Energiebedarf, der Bedarf an essentiellen Nährstoffen bleibt jedoch unverändert. Bei einigen Mikronährstoffen wird sogar von einem höheren Bedarf ausgegangen.

Die Kalziumresorption nimmt mit dem Alter, besonders bei niedrigem Vitamin-D Spiegel ab. Zur Erhaltung der Knochengesundheit und zur Osteoporoseprophylaxe ist eine ausreichende Kalziumzufuhr über Milchprodukte, kalziumreiche Mineralwässer oder Gabe von Kalziumpräparaten sinnvoll. Die tägliche Vitamin-D Supplementierung von täglich 2000 IE erhöht die Kalziumresorption. (Grober *et al.*, 2015) Mangelhafte Zufuhr von Zink führt zu Mangelsymptomen, wie Wundheilungsstörungen, Immundefiziten, Geruchs- und Geschmacksstörungen. Um den Eisenbedarf zu decken sollten ältere Menschen regelmäßig Fleisch verzehren, da das zweiwertige Eisen (Hämeisen) aus Fleisch gut resorbiert wird. Ein Joddefizit findet man bei Senioren zu circa 30-40%. Deshalb ist eine Gewebeveränderung der Schilddrüse häufig. Ausreichende Jodzufuhr kann durch 1-2 Portionen Seefisch/Woche gesichert werden. Eine optimale Zufuhr von Folsäure, Vitamin B12, B6 im Alter ist entscheidend um degenerative Veränderungen von Gefäßen und Nervengewebe zu vermindern. (Koula-Jenik)

Mikronährstoff Ausgleich

In Anbetracht der Tatsache, dass ältere Menschen häufig bereits ohne die Einnahme von Arzneimitteln einen schlechten Mikronährstoffstatus aufweisen, verdient die adäquate Versorgung mit bioaktiven Nährstoffen unter der Medikation besondere Aufmerksamkeit. Multimorbide ältere Patienten mit einer hohen Medikamenteneinnahme sind daher von einer Unterversorgung mit Mikronährstoffen besonders bedroht. In Tabelle 15 sind betroffene Mikronährstoffe dargestellt.

Arzneimittelgruppe	Arzneistoff	Betroffene Mikronährstoffe
Analgetika	Acetylsalicylsäure	Vitamin C, Folsäure, Eisen
Antazida und Säureblocker	Protonenpumpenhemmer	Vitamin B12, C, D, Folsäure, Magnesium, Calcium,
Antidiabetika	Metformin	Folsäure, Vitamin B12
Antihypertonika	Captopril	Zink
Diuretika	Hydrochlorothiazid	Magnesium, Kalium, Folsäure, Zink, B-Vitamine, B1
Lipidsenker	Statine	Coenzym Q10, Selen, Vitamin D, Vitamin K2
Psychopharmaka	Amitriptylin	Riboflavin, Coenzym Q10,

Tabelle 15: Im Alter häufig eingesetzte Arzneimittel, die zu Störungen des Mikronährstoffhaushaltes führen können, Quelle: (Gröber, 2015)

Bewegung/ Muskelaufbau

Bei älteren Erwachsenen gibt es deutliche Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität, Schmerzen und Müdigkeit. Es gibt individuelle Unterschiede zwischen Schmerz, Müdigkeit und körperlicher Gesundheit. Bei älteren Erwachsenen sollte deshalb die tägliche körperliche Aktivität präventiv variabel angewendet werden. Die Förderung der täglichen körperlichen Aktivität ist besonders bei denjenigen bedeutsam, die unter Müdigkeit und Schmerz leiden. Bewegung ist ein wesentlicher präventiver und therapeutischer Ansatz bei Frailty. **Ein höheres Maß an Gesundheit ist bei denjenigen mit täglich körperlicher Aktivität zu erkennen.** Diejenigen, die sich täglich weniger bewegen leiden mehr unter Schmerzen und Müdigkeit. (Park *et al.*, 2017a)

In Tabelle 16 sind die Prinzipien des sportlichen Trainings dargestellt.

Sportmotorische Fähigkeiten	Konditionelle	Ausdauer Kraft
	Koordinative	Gleichgewicht, Orientierung, Differenzierung, Rhythmisierung, Reaktion
	Koordinativ-konditionelle	Schnelligkeit Beweglichkeit
Gesundheits-training	Ausdauertraining	Gehen, Laufen, Radfahren, Schwimmen
	Krafttraining zum Muskelaufbau	Skelettmuskulatur Rückenmuskulatur Bauchmuskulatur
	Beweglichkeitstraining	Aktive und passive und statische Dehnungsmethode
	Koordinatives Training	Verletzungs-Unfall-Sturzprophylaxe, Erhalt der Alltagskompetenz

Tabelle 16: Prinzipien des sportlichen Trainings, Quelle: (Meves, 2015 S. 98-100)

Park et al. zeigten in ihrer Studie, dass Übungsprogramme einschließlich Balancetraining und Widerstandstraining wirksam sind, um Stürze zu verhindern. Resistenztraining verbessert auch die Gehfähigkeit, bzw. Ganggeschwindigkeit bei älteren Erwachsenen. In Japan wird Fortbewegungstraining bestehend aus Ein-Bein-Stehen und Hocke-Übungen empfohlen, (Miyakoshi, 2017) Die Ergebnisse zeigen, dass die Bemühungen zur Förderung der täglichen körperlichen Aktivität bei älteren Erwachsenen zu weniger Müdigkeit und körperlichen Schmerzen führen. (Park *et al.*, 2017a)

In Abbildung 24 ist ein Beispiel für den 4E Diagnostikparcours mit sechs Stationen dargestellt. 4E bedeutet vierfach-Wirkung: isometrisch, isotonisch, höher-exzentrisch und iosokinetisch.



Abbildung 24: Gym 80, Beispiel Medizinische Trainingstherapie an Geräten, Quelle: (www.gym80.de)

Der physische Gebrechlichkeits-Phänotyp besteht aus Ermüdung, Gewichtsverlust und Verlust der Muskelkraft. Die Sarkopenie hat sich als eine der Hauptursache für die Gebrechlichkeit erwiesen. Sechs Gesellschaften, darunter SCWD, (Morley *et al.*, 2014a) veröffentlichten einen Konsens, der darauf hindeutet, dass alle Personen, die älter als 70 Jahre sind, auf Schwäche untersucht werden sollten. Einfache Screening-Tests wie die FRAIL- Skala, vgl. Tabelle 8, können verwendet werden. Die Gebrechlichkeit kann durch Übungen (Kraft und Ausdauer), hochwertiges Protein, Vitamin D und Behandlung der gemeinsamen Ursachen der Müdigkeit behandelt werden. Dadurch kann man erwarten, dass die Behinderung bei älteren Personen verringert wird. (Morley *et al.*, 2014b) Aktivere ältere Erwachsene im Alter haben ein höheres Niveau an kardiorespiratorischer und muskulärer Fitness, haben eine gesündere Körperzusammensetzung (Fett-Muskelrelation), und ein vorteilhafteres Biomarkerprofil als Untrainierte, was auch für die Knochengesundheit günstig ist. Diese zeigten ein geringeres Sturzrisiko und bessere kognitive Funktionen. Während Resistenztraining die effektivste Intervention zur Bekämpfung der altersbedingten Muskelatrophie,

(Sarkopenie) ist, ist die Fähigkeit älterer Erwachsener eingeschränkt, Muskelmasse und Kraft in Reaktion auf das Training zu erhöhen. Metformin in Kombination mit Muskeltraining gegen Widerstand verbessert die Reaktion der Muskulatur bei gesunden älteren Erwachsenen durch die Veränderung der Muskelmikroumgebung. Abbildung 25 zeigt die anti-entzündliche Wirkung von Metformin im Muskelgewebe und die Auswirkungen in Ergänzung zum Krafttraining. Es kommt zu einer Verbesserung der Muskelreaktion und damit der Lebensqualität älteren Personen. (Long *et al.*, 2017)

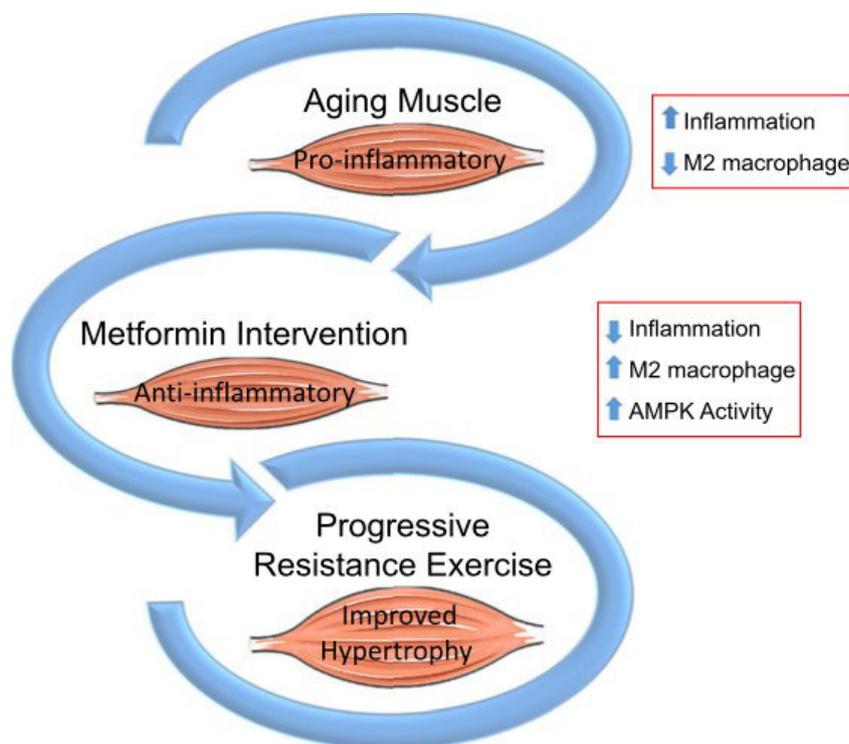


Abbildung 25: Wirkungsweise des Metformins in der Muskulatur, Quelle: (Long *et al.*, 2017)

Ein wesentlicher Anteil der Prävention im höheren Lebensalter für niedrigere Mortalitätsraten sind kardiovaskuläre Fitness und Aufbau von Muskelkraft. (Myers *et al.*, 2014)

Ein potentieller Nutzen auf die Muskelfunktion hat das Vibrationstraining. Die Verringerung der Serum-Kreatinkinase, wie sie bei kurzer Hochfrequenz-Vibration beobachtet wird, deutet darauf hin. Die Verwendung von

Vibrationen als Mittel zur Verbesserung der sportlichen Leistung ist ein aktuelles Thema in der Übungsphysiologie. Wie Cardinale et al. in ihrer Studie zeigen, ist die Vibration wirksam, um die Stärke und die Leistungsfähigkeit des Menschen zu erhöhen, obwohl die Mechanismen, die diesen Effekt vermitteln, unbekannt sind. (Cardinale, Bosco, 2003)

Probiotika

Das menschliche Darmmikrobiom ändert sich mit dem Alterungsprozess. In den ersten 2-3 Lebensjahren variiert es weitgehend in Abhängigkeit mit den metabolischen Funktionen. Nach dieser Zeit zeigt das Darmmikrobiom adulte, stabilere und vielfältigere mikrobielle Spezies. Allerdings kommt es mit der Verschlechterung der physiologischen Funktionen des menschlichen Körpers im Alter zur Verminderung der Anzahl der nützlichen Darmbakterien, wie z. B. der Bifidobakterien. Dadurch werden entzündliche Darmerkrankungen gefördert. Eine vegetarische oder vorwiegend pflanzliche Ernährung, Probiotika und Präbiotika können die Fülle von nützlichen Spezies erhöhen und Darm-bedingte Krankheiten verhindern. Dennoch sind die Verbindungen zwischen Diät, Mikroben und Wirt nur teilweise bekannt. Zu diesem Zweck kann die genom-metabolische Modellierung dazu beitragen, die Zusammenhänge zu erforschen und das Verständnis der metabolischen Fähigkeit der Spezies im Darm-Mikrobiom zu erweitern. Dieser systembiologische Ansatz kann auch metabolische Variationen im Darmmikrobiom während des Alterns vorhersagen und hiermit helfen, effektive Probiotika und Präbiotika zu entwickeln. (Kumar *et al.*, 2016) Die individuelle Sequenzierung der Darmflora und die Kenntnis über eine individuelle Schwelle sind noch Forschungsziele, gehören dann aber zur primären Prävention.

4.2 Sekundäre Prävention

Die Sekundärprävention setzt im Frühstadium einer Krankheit an. Sie dient der Früherkennung von Krankheiten, der Eindämmung ihrer Progredienz und der Verhinderung der Chronifizierung der Erkrankung. Zielgruppe sind

Personen, die zwar als Gesunde oder Symptomlose an der Screening-Maßnahme teilnehmen, durch die Diagnostik aber zu Patienten werden. Zwischen 60 und 69 Jahren ist es sinnvoll, einen zweiten Frail-Check zu machen. Tabelle 17 empfiehlt dazu folgende Kriterien:

Kriterien	Untersuchung
1. Empfinden von Energielosigkeit, Erschöpfung	Labor, HRT, Stoffwechselformung
2. Ungewollter Gewichtsverlust, mehr als 5 kg im letzten Jahr	Gewichtsverlauf, BIVA (V.a.sarkopenische Adipositas), Körperkompartimente, MNU
3. Muskuläre Schwäche	Handkraftmessung
4. langsame Gehgeschwindigkeit	TUG
5. Niedriger physische Aktivität	Anamnese
6. Schmerz	VSA
7. Depression	GDS
8. Demenz	Uhrentest, MMSE
9. Selbsteinschätzung	Rosette
10. Polypharmazie	Forta Klassifikation

Tabelle 17: Inhalt des Frailty-Checks, Quelle: eigene Darstellung

4.3 Tertiäre Prävention

Die Tertiärprävention findet nach der Manifestation einer Erkrankung statt. Mit ihr sollen Folgeschäden und Rückfälle verhindert werden. Sie richtet sich an Patienten mit chronischer Beeinträchtigung und an Rehabilitanden. Welche Kriterien mit welchem Assessment gemessen werden können und zu therapeutischen Maßnahmen führen können, ist in Tabelle 18 dargestellt.

Kriterien	Untersuchung	Maßnahme
Untergewicht	MNU, Labor, Zahnstatus	Ernährungsoptimierung, Ausgleich der Defizite: Kalorien-Proteinunterstützung, Vitamin D-Gabe, Energiebilanz, Mundhygiene, Zahnersatz
	Untersuchung der Darmflora, Calprotectin im Stuhl	Darmsanierung, Antibiotika, Antihistaminika, Probiotika, Ernährungsumstellung
Kraftlosigkeit	Handkraftmessung	Krafttraining, Medizinische Trainingstherapie an Geräten
Polypharmazie	Forta-Klassifikation	Vermeidung von Polypharmazie
Demenz	DemTec, Mini-Mental-Test	Hirnleistungstraining, Ausgleich Hormondefizit
Unselbständig	ADL	Sozialarbeiter, Pflegedienste
Sozialer Status	Pflegestufe	Betreuung, Institutionalisierung
Presbyakusis	Hörtest	Versorgung mit Hörgeräten

Tabelle 18: Tertiäre Prävention bei Frailty, Quelle: eigene Darstellung

In Tabelle 19 wird gezeigt, welche Symptome über welche Diagnostik zu entsprechender Therapie führen können.

Symptome	Diagnostik	Therapie
Energielosigkeit, Erschöpfung	Analyse des Hormonstatus, Blutbild, Messen der HRV, Stoffwechselformung, Sequenzierung der Darmflora	HRT, Probiotika, Ernährungsumstellung
Ungewollter Gewichtsverlust, mehr als 5 kg	Ernährungsstatus: MNA, BIVA	Protein-, Kalorienzufuhr, Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung
Muskuläre Schwäche	Handkraftmessung, Messen der Körperkompartimente mit der BIVA. (liegt eine sarkopenische Adipositas vor?, Wie ist die Skelettmuskelverteilung?)	Kraft- und Ausdauertraining, Tanzen, Tai Chi
eingeschränkte Gehgeschwindigkeit	TUG,	Physiotherapie, Posturomed Trampolin
niedrige physische Aktivität	<i>Depression</i> : GDS, TFDD,	GABA, 5HTP, HRT
	Schmerz: VSA	Bewegung
	<i>Demenz</i> : Minimal MMSE, Uhrentest CCT,	Antidementiva

Tabelle 19: Symptome-Diagnostik-Therapie, Quelle: eigene Darstellung

Präventionsmaßnahmen gegen das Altern und seine Folgeerkrankungen müssen frühzeitig ergriffen werden. Sie sind in Tabelle 20 dargestellt.

Beeinflussung des Alterns und seiner Folgen
<i>Optimierung des Organismus:</i> in den Grenzen vorgegebener Veranlagung durch Veränderung von Lebensgewohnheiten, Ernährung, Sport, Vermeidung von oxidativem Stress, Noxen und Umweltbelastung, Erhöhung der antioxidativen Kapazität
<i>Beeinflussung der individuellen Gesundheitsrisiken:</i> Erkennen der ungünstigen Prädispositionen in Familien- und Eigenanamnese, persönlicher Befund: Laborstatus, Gen-Proteomchip, Polymorphismen, Therapie bzw. Vermeidung von Komorbiditäten, Vermeidung von Polypharmazie, Vermeidung von Stress
<i>Der Altersinvolution gegensteuern:</i> mit Hormonen und Präkursoren gegen Atrophie, Ausgleichen der endokrinen Insuffizienz, dem Katabolismus entgegen wirken, Ausgleichen von mentalen und somatischen Funktionsverlusten
<i>Genetische Steuerung adjustieren:</i> Hormongaben als Transkriptionsfaktoren, Methylierung und Azetylierung von Histonproteinen steuern, Rezeptoren, mRNS, Gentechnologie
<i>Pharmaka, Stammzelltechnologie, Nanotechnologie</i> bei fortgeschrittenen Prozessen und Erkrankungen

Tabelle 20: Beeinflussung des Alterns und seiner Folgen, Quelle: (Römmler, 2002. S. 21)

5 Diskussion

Wie im Kapitel 3.3. dargestellt gibt es viele Ansätze Frailty zu klassifizieren. Entscheidend für einen Frailty-Index ist immer die Konsequenz, die daraus gezogen werden soll. Um gefährdete Personen herauszufiltern, und um weitere Schäden zu vermeiden, ist das chronologische Alter zunächst ein einfaches Kriterium. Typische Symptome der Altersgebrechlichkeit sollten dann die Gefährdung eingrenzen. Durch Vergleich der bereits bestehenden Screening Verfahren für Frailty kamen Malmström et al. zu dem Resultat, dass eine Frail-Skala zusätzlich Komorbiditäts-Kriterien enthalten muss, um eine gute Aussage zur Risikobewertung zu haben, die dann einfach zu verwalten, zu bewerten und zu interpretieren sei. (Malmstrom *et al.*, 2014)

Der 40 Punkte FI nach Searle, in dem in 14 Punkten die Hilfebedürftigkeit, in 10 Punkten der körperliche Befund, in 4 Punkten die Kognition und psychische Verfassung und in 12 Punkten die Komorbiditäten der Patienten abgefragt werden, (Romero-Ortuno, Kenny, 2012) hat eine standardisierte Quotierung und ist deshalb gut für Verlaufsdokumentation geeignet. Die Phänotyp-Definition, die FRAIL-Skala, (vgl. Tabelle 8), ist als einfache Screening Methode der Frailty geeignet. Für die Einteilung nach Schweregrad der Frailty und deren Verlaufskontrollen eignen sich die vorangestellten geriatrischen Assessments besser. Xie et al. untersuchten in 49 Studien die Frailty-Komponenten und deren entsprechende Indikatoren mit drei Domänen: *physisch*, *mental* und *sozial*. Die häufigsten Komponenten der Gebrechlichkeit waren Mobilität, Gleichgewicht, Ernährung und kognitive Funktion. Schlussfolgernd wird sehr an die Vereinheitlichung und in zweiter Linie an die Validierung der Komponenten und der Indikatoren für Frailty appelliert, da diese noch erheblich variieren. Zukünftige Studien sind erforderlich, um die Inkonsistenzen der Definition von Frailty zu lösen. (Xie et al., 2017)

Der ganzheitliche Ansatz für die Altersgebrechlichkeit ist notwendig. So hat sich die Definition des Frailty-Syndroms von einigen rein physischen Kriterien zu einer umfassenden Betrachtung des Individuums, einschließlich seiner psychosozialen und kognitiven Kriterien verschoben. (Escourrou et al., 2017)

Da die Frailty reversibel ist, besteht ein starker Impuls, die öffentliche Gesundheit zu verbessern. Strategien sind notwendig, ältere Erwachsene nach Risiken zu untersuchen und qualitativ hochwertige Therapien zu entwickeln. Die potentielle Rolle der Physiotherapeuten bei der Erreichung der Ziele, ältere, Frailty-gefährdete Personen zu therapieren, spielt dabei eine große Rolle! (Gustavson et al., 2017)

Allein schon durch die Handgriffstärke ist eine leichte Identifizierung

Frailty-gefährdeter Personen möglich. (Verlaan *et al.*, 2017) Der Zusammenhang zwischen verminderter Muskelkraft und Sarkopenie zeigt die Studie von Yamanashi *et al.*, die die zirkulierenden CD34-positiven Zellen als vaskuläre Verletzung im Skelettmuskel deuten. (Yamanashi *et al.*, 2017) Die Messung der Handkraft ist zuverlässig und auch für Verlaufsbeobachtungen gut geeignet. (Bohannon, 2017) Die Gesamtprävalenz der Sarkopenie bei Personen über 80 Jahre lag in der Studie von Lera *et al.* bei 39,6%. Offensichtlich ist das größere Risiko für Sarkopenie die Mangelernährung und ein Untergewicht, denn nur 2% der fettleibigen Menschen war sarkopenisch. (Lera *et al.*, 2017) Anthropometrische Parameter sind eng mit der Pathophysiologie der Gebrechlichkeit verbunden. Das geringere Gewicht assoziiert mit dem Frailty-Status. (Pessanha *et al.*, 2017) Die mitochondriale Dysfunktion und der Lipidstoffwechsel sind ebenso mit der Sarkopenie assoziiert. (Jeong *et al.*, 2017)

In der Studie von Zazzetta *et al.* wird eine gefährdete Bevölkerung an Frailty zu erkranken, unter dem Kontext der Armut betrachtet. Die Gesundheitspolitik sollte besonders die sozial benachteiligte Gesellschaftsschicht in die Strategie zur Vermeidung der Altersgebrechlichkeit mit einzubeziehen. Personen in Altersarmut leiden unter Mangelernährung und haben einen geringen Grad an körperlicher Aktivität. (Zazzetta *et al.*, 2017)

Die Angst im Alter zu fallen führt zu selbstauferlegten Beschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, was einen funktionalen Rückgang und damit Stürze verursacht. (Johnson, McLeod, 2017)

Park *et al.* sehen einen Zusammenhang zwischen Depression und Angst vor dem Fallen. **Maßnahmen gegen Depression könnten Stürze vermeiden.** (Park *et al.*, 2017b) Diese These unterstützen auch Esbri-Victor *et al.*, in dem sie die Probanden nach Phänotyp-Kriterien: Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Ernährungsstatus, kognitiver Status und Depressionsrisiko, nach der Angst vor dem Fallen befragten. Frailty-Frauen mit Depression hatte eine hohe Assoziation zur Angst vor Stürzen. (Esbri-Victor *et al.*, 2017)

Weitere Studien sind notwendig, um die psychometrischen Daten für die Risikobewertung der Frailty zu nutzen. (van Seben *et al.*, 2017)

Ein kontinuierliches Krafttraining mit mehreren Wiederholungen scheint einen positiven Effekt auf neurotrophe Faktoren (BDNF) bei älteren Erwachsenen zu haben. **Die körperlichen Aktivitäten haben eine hohe Relevanz für die Kognition.** (Nuvagah Forti *et al.*, 2017) Xu *et al.* untersuchten anhand der Kombination von Tai Chi, Krafttraining und Diätinterventionen die positiven Effekte auf die Kognition. (Xu *et al.*, 2017) Bei älteren Erwachsenen ist eine muskuläre Dysfunktion mit einer kognitiven Beeinträchtigung verbunden. (Garcia-Cifuentes *et al.*, 2017) **Die körperliche Bewegung ist eine der effektivsten nicht pharmakologischen Interventionen zur Verbesserung der Mobilität und Unabhängigkeit bei älteren Menschen.** (Silva *et al.*, 2017) Da viele ältere Menschen nicht gerne an organisiertem Training, wie in Fitness-Zentren teilnehmen, ist das tägliche Gehen ein wichtiger Beitrag zur körperlichen Aktivität. (Bogen *et al.*, 2017)

Li *et al.* gehen von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der körperlichen Aktivität und der damit verbundenen notwendigen Förderung des aktiven Lebens bei älteren Erwachsenen aus. Die körperliche Aktivität verringert sich mit dem Alter, aber mit einem größeren Rückgang bei Frauen. (Li *et al.*, 2017) **Die Genderunterschiede haben im Zusammenhang mit der Frailty noch zu wenig Beachtung gefunden.**

Das zeigt der 2017 veröffentlichte Artikel der Deutschen Gesellschaft für Suchtfragen, Demographic and Health Surveys (DHS): *„Geschätzt bis zu 1,9 Millionen Menschen in Deutschland sind, laut Jahrbuch Sucht 2017 süchtig nach Medikamenten, vor allem ältere Frauen! Die Medikamentenabhängigkeit ist weiblich! Es sind vor allem die über 65-jährigen betroffen! Frauen bekommen nachweislich mehr Medikamente, die auf die Psyche wirken, wie Tranquilizer und Antidepressiva. Allen voran sind es Schlafmittel und Beruhigungsmittel. Hier scheinen Rollenstereotype einen Einfluss*

zu haben.“ Depression, Schlafstörung und auch Demenz postmenopausaler Frauen könnten mit einem schweren hormonellen Defizit zusammenhängen. **Die anfänglichen Symptome, wie Schlaflosigkeit und Erschöpfung zeigen in zehn Jahren bereits Krankheiten wie Depression und Demenz.** In diesem Artikel stellt man sich nur die Frage, wie die *Abhängigen* zu verschreibungspflichtigen Medikamenten kommen und an die Ärzte wird appelliert, keine Medikamente zu verordnen, die abhängig machen. Mediziner und Wissenschaftler sollten eher hinterfragen, warum sind es besonders die über 65-jährigen Frauen! Gerade Frauen, die mehr auf ihre Gesundheit achten, die häufiger zur Vorsorge gehen, die Lifestyle bedachter sind als Männer? Liegt es nicht nahe, dass diese Frauen zumindest durch das physiologische Klimakterium und die physiologische Adrenopause in ein erhebliches Hormondefizit gefallen sind und dadurch einen *Pre-frail-Status* haben, der nach zehn Jahren durch die verminderte Reserve und die dadurch verminderte Resistenz gegen Stressoren zur Altersgebrechlichkeit führt?

Rapp et al. bringen einen ebenso interessanten Aspekt in die Prävention. Sie sehen einen Zusammenhang zwischen Mundhygiene und der Altersgebrechlichkeit. Die damit verbundenen Parameter wie Alter, sozioökonomischer Status, Lebensbedingungen, Bildungsniveau, Ernährungsgewohnheiten, Kognition und Autonomie werden mit dem oralen Status zusammengebracht. **Die Mundgesundheit ist signifikant schlechter bei dementen Personen und damit auch der Ernährungsstatus.** Als Ursache für Mangelernährung müssen deshalb auch Lippe, Zunge, Zahnfleisch, Speichel, natürliche Zähne, Zahnersatz, Mundreinheit und Zahnschmerzen beurteilt werden. (Rapp et al., 2017) Chronische Entzündungen können auch als Parodontitis den allgemeinen Gesundheitsstatus beeinträchtigen.

Abadir et al. sehen einen Zusammenhang von chronischen Entzündungen und Muskelschwäche bei altersgebrechlichen älteren Erwachsenen. Sie zeigen eine entzündungs- und altersbedingte Assoziation zwischen Nix- und

Mif-Genexpression mit der stärksten positiven Korrelation, die bei alten IL-10 in der Skelettmuskulatur entdeckt wurde. Diese Skelettmuskulatur zeigte auch den höchsten Grad an oxidativen Stressschäden. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Nix-Mif-Cross-Talk eine Rolle in der Schnittstelle zwischen chronischer Entzündung und oxidativem Stress bei der Alterung der Skelettmuskulatur spielen. (Abadir *et al.*, 2017) Höhere Serumspiegel von entzündungshemmenden Markern, insbesondere IL-4 und IL-13 haben eine schützende Rolle beim Leistungserhalt älterer Menschen. (Rossi *et al.*, 2017) Cameron *et al.* untersuchten die antientzündlichen Effekte von Metformin unabhängig vom Diabetes-Status. Sie zeigten, dass durch Metformin sowohl TNF-alpha als auch das proinflammatorische Interleukin-6 gehemmt werden. (Cameron *et al.*, 2016) Muskelmasse und Kraft sind starke Determinanten der Lebensqualität und der funktionalen Unabhängigkeit eines Menschen im fortgeschrittenen Alter. Long *et al.* zeigten in ihrer Studie, dass durch die antientzündliche Wirkung des Metformins, der Effekt auf die Muskelbildung nach einem Widerstandstraining verbessert werden kann. (Long *et al.*, 2017)

Das endokrine System ist eng in die modulierende Lebensdauer und Lebensqualität eingebunden. Angesichts eines ständig wachsenden Anteils älterer Menschen in der westlichen Gesellschaft besteht ein großes Interesse daran, die komplexen Zusammenhänge zwischen zunehmendem Alter und hormoneller Regulation zu verstehen. Altersassoziierte endokrinologische Veränderungen umfassen den Rückgang der basalen hormonellen Ebenen, der pulsatilen Hormonverteilung und der Aktivität der hormonellen Achse, die zu Veränderungen in der Körperzusammensetzung führen. Männer und Frauen erfahren unterschiedliche altersbedingte Veränderungen auf der endokrinen, immunologischen und neuronalen Ebene.

In Abbildung 26 sind die geburtenstarken Jahrgänge der 1960iger Jahre dargestellt. Die sogenannten Babyboomer werden in circa 10 Jahren in

Rente gehen. Die damals geborenen Frauen sind zurzeit in den Wechseljahren, Männer in der sogenannten Midlifecrisis. Ihre statistische Lebenserwartung beträgt 79-81 Jahre, also haben sie noch mehr als ein Drittel ihres Lebens vor sich. Dieser demographische Aspekt ist einer der Gründe, warum Befindlichkeitsstörungen und Funktionsdefiziten von Menschen um die 50 Jahre zunehmend mehr Beachtung geschenkt werden muss, um Vorboten von Krankheiten nicht zu übersehen und präventiv tätig zu werden. (Besdine *et al.*, 2005)

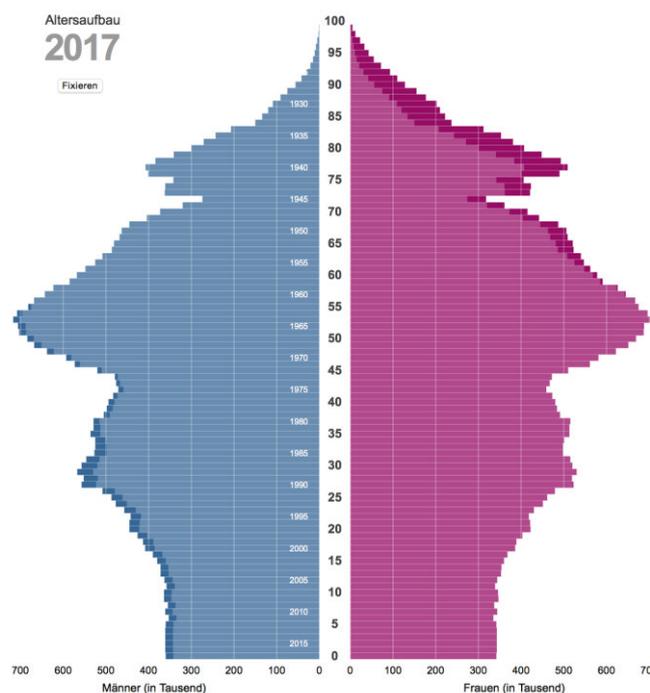


Abbildung 26: Geburtenstarke Jahrgänge der 1960iger, Quelle: Statista

In der Publikation des angesehenen New England Journal of Medicine weisen in einem im März 2016 erschienenen Artikel die Autoren der WHI-Studie auf die Folgen der jahrelangen, fehlerhaften Interpretation ihrer Studiendaten hin. Hunderttausende von Frauen hatten in Folge der Studie, deren Auswertung 2002 publiziert wurde, die Hormonpräparate abgesetzt oder wurden nicht angemessen behandelt, weil die Annahme vorherrschte, dass die Hormonersatzbehandlung durchweg gesundheitliche Risiken berge. Je-

doch übersteigt der Nutzen dieser Ersatzbehandlung bei weitem die möglichen Risiken, so JoAnn E. Manson und Andrew M. Kaunitz, zwei der maßgeblichen Autoren der WHI-Studie, wenn man vor allem Frauen in der frühen Postmenopause heranzieht. (Manson, Kaunitz, 2016) Frauen in den Wechseljahren eine Hormonersatzbehandlung zu verweigern, erzeugt eine große und unnötige Bürde des Leidens.

Bei der Interpretation der WHI-Studien wurde häufig lediglich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgestellt, was ein subjektiver Marker ist und dessen Abwägung von akuten Beschwerden bis zu krankheitspräventiven Aspekten individuell beeinflusst wird. (Römmler, 2006), (Römmler, 2015)

Der Vorteil einer risikoarmen Variante der HRT wird heute national in den Anwendungsempfehlungen gynäkologischer Fachgesellschaften, sowie international im Positionspapier der NAMS zur HRT 2017 einhellig besonders herausgestellt. (NAMS, 2017)

Im Kapitel 3.1.1. wird auf den Zusammenhang von hormoneller Dysregulation und Frailty hingewiesen.

Eine altersassoziierte Medizin greift nicht erst im höheren Lebensalter wenn Alterungsfolgen bereits manifest geworden sind. Sie ist bereits im frühen und mittleren Erwachsenenalter und teilweise auch im Kindesalter sinnvoll um die Latenzzeit bis zur Manifestation der Alterungsfolgen zu nutzen. (Römmler, 2014. S. 3)

Das System der Grundregulation gibt eine Erklärung für Multimorbidität und chronische Erkrankungen. Wie diese beginnt auch die Frailty durch die Alterungsprozesse mit anhaltenden Befindlichkeitsstörungen und Funktionseinschränkungen, die nicht stets schon einen Krankheitswert haben müssen. Diese werden häufig bagatellisiert und ihre physiologische Behandlung als unwirtschaftlich und als nicht krankheitsbezogen bezeichnet und damit häufig von der Erstattung ausgeschlossen. Letztendlich werden Befindlich-

keitsstörungen und erste Funktionseinschränkungen zusammen mit psychischen, sozialen und wirtschaftlichen Problemen, nicht als Symptome von sich entwickelnden Erkrankungen gesehen, sondern hinter manifeste, objektiv messbare und naturwissenschaftlich nomierbare Krankheiten gestellt.

Das daraus resultierende medizinische Ingenieurwesen kommt mit einem ungeheuren finanziellen Aufwand einer relativen kleinen Zahl von Hochrisikopatienten zugute, wogegen die große Zahl derer die in Anfangsstadien von Systemerkrankungen stehen, immer weniger berücksichtigt wird. Dies geht zu Lasten der Sozialgemeinschaft. Auch deshalb, weil immer teurer werdende sogenannte innovative Medikamente und Operationsverfahren nicht nur dort eingesetzt werden, wo sie wirklich notwendig sind, sondern auf Patienten ausgedehnt werden, die dies gar nicht bräuchten. (Pischinger, 2014)

Will man Alterungsprozesse medizinisch modulieren, sollte man die zugrunde liegenden Alterungsprozesse analysieren. (Römmler, 2014. S. 3) Die Mechanismen, die dem Alterungsprozess zugrunde liegen, beginnen auf molekularer Ebene und sind individuell von unterschiedlicher Geschwindigkeit. (Lopez-Otin *et al.*, 2013) Mit anderen Worten: *das biologische Alter kann sich drastisch vom chronologischen Alter unterscheiden.* Keine isolierte Messung hat sich bisher als allein nützlicher Marker erwiesen, das biologische Alter zu bestimmen. Es bleibt ein Mosaik aus verschiedenen Daten. (Burkle *et al.*, 2015)

Das multifaktorielle Geschehen der Frailty macht deutlich, dass es viele präventive Ansatzpunkte geben muss. Symptome und klinische Zeichen, sind als Vorstufen der Altersgebrechlichkeit wahrzunehmen und zu behandeln, damit es nicht zu Frailty kommt. Die Altersgebrechlichkeit ist deshalb strukturierten Screening-Maßnahmen und einer generellen Prävention zu unterziehen. Von der Grundlagenforschung bis zur öffentlichen Gesundheit ist eine Präventions-Agenda gegen Frailty zu erarbeiten. (Fontana *et al.*, 2014)

Dies ist nicht nur die Aufgabe der Medizin und der Medizinforschung sondern auch der Gesundheitspolitik. Grundzüge solcher Strategien zur Intervention gegen Frailty sind beispielsweise in der internationalen Konsensusempfehlung erarbeitet worden. (Morley *et al.*, 2013)

Erwähnt werden darin 4 Schlüsselbereiche, die besonders zu beachten seien. Gezieltes Kraft- und aerobes Ausdauertraining, eine altersangepasste Ernährung mit Vitamin D und ausreichend Proteinzufuhr, Substitution mit androgenen Hormonen sowie die Reduktion einer Polypharmazie, die oft in Gaben von Schlaf-/ Blutdruck-/ Schmerzmitteln, Cholesterinsenken, Antidepressiva, Inhibitoren der 5 α -Reduktase und manchem mehr besteht. Letztendlich wird auf systemische Interventionen statt nur auf die Behandlung von Einzelerkrankungen abgestellt, wie es auch in den Kapiteln dieser Arbeit als wissenschaftlich begründet dargelegt wurde. (Morley, Malmstrom, 2013)

6 Schlussfolgerungen

Die Altersmedizin gewinnt zunehmend an Bedeutung und mit ihr das umfassende geriatrische Syndrom, die Frailty. **Frailty wäre größtenteils vermeidbar, wenn es standardisierte Diagnoseverfahren, eine Kodierung und therapeutische Algorithmen geben würde.** Die Geriatrie-Skala, Tabelle 21 bildet bei der Diagnosefindung eine einfache und gute Grundlage.

Tabelle 21 zeigt eine einfache Befragung mit möglichen Hinweisen für Frailty. Die Ja- Antworten ziehen weitere Assessments nach sich. Diese können die Verdachtsdiagnose bestätigen.

Sind Sie schneller erschöpft als früher?	Ja / Nein
Fällt Ihnen das Treppensteigen schwer?	Ja / Nein
Fällt Ihnen das Gehen von längeren Strecken schwer?	Ja / Nein
Haben Sie häufiger Angst zu fallen?	Ja / Nein
Ist Ihnen öfter schwindlig?	Ja / Nein
Fällt es Ihnen schwer, den Schraubverschluss einer Flasche zu öffnen?	Ja / Nein
Haben Sie chronische Schmerzen?	Ja / Nein
Haben Sie ein funktionierendes Gebiss?	Ja / Nein
Ist Ihr Hören eingeschränkt?	Ja / Nein
Leiden Sie an Inkontinenz?	Ja / Nein
Sind Sie oft gedrückter Stimmung?	Ja / Nein
Leiden Sie unter Vergesslichkeit?	Ja / Nein
Haben Sie mehr als eine chronische Erkrankung?	Ja / Nein
Nehmen Sie mehr als 5 Medikamente?	Ja / Nein
Haben Sie in letzter Zeit stark an Gewicht verloren?	Ja / Nein
Haben Sie einen Pflegegrad?	Ja / Nein

Tabelle 21: Geriatricskala, Quelle: eigene Darstellung

Frailty ist eine vom biologischen Alter abhängige Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Um den Zeitpunkt für die Wahl der Zeitfenster für entsprechende Frailty-Testverfahren festzulegen bietet das chronologische Alter ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität. Deshalb kann das chronologische Alter als Grundlage für eine altersadaptierte Diagnostik genutzt werden. Vorgeschlagen werden drei Etappen:

- 1. F1 Pre-Frail-Check (48 bis 55 Jahre) einmalig**
- 2. F2 Frail-Check (60 bis 69 Jahre) einmalig**
- 3. F3 Frailty-Check (ab 70 Jahre) 1mal jährlich**

Die F1- bis F3-Vorsorgeuntersuchungen könnten in Schwerpunkteinrichtungen oder in neu zu gründenden ambulanten „**Instituten für Altersmedizin**“ durchgeführt werden. Die Einzugsgebiete für ein solches Zentrum müssten

noch ermittelt werden. Die Ergebnisse der Testverfahren müssen standardisierte präventive oder therapeutische Konsequenzen haben. Diese Ergebnisse werden dem zuständigen Hausarzt zur Umsetzung übermittelt. Eine Kontrolle im Institut für Altersmedizin wird nach einem Jahr empfohlen.

Um einheitliche Handlungsstandards zu erarbeiten, ist eine Klassifikation mit einer Graduierung der Schweregrade von Frailty notwendig. Wegen der unterschiedlichen Ausprägungen der Frailty, wird es immer einen individuellen Therapieansatz geben müssen, der sich aus der individuellen Diagnose ergeben muss.

In Tabelle 22 wird eine ICD-10-Codierung vorgeschlagen.

ICD-10-GM-2017 Vorschlag	Beschreibung
R54.	Frailty, Senilität, Altersschwäche
R54.0	Pre-frail
R54.1	Frailty, ohne Komplikation
R54.2	Frailty, mit motorischen Einbußen des Bewegungsapparates, Sarkopenie, Osteoporose
R54.3	Frailty, mit Mangelernährung, Kachexie, (Hormon-, Vitamin-, Mikronährstoffmangel, Darmdysbiose)
R54.4	Frailty, mit Schmerz, Demenz, Delir
R54.5	Frailty, mit Komorbiditäten
R54.6	Frailty, mit mehreren Komplikationen
R54.7	Frailty, palliativ
R54.8	Sonstige Frailty, nicht näher klassifiziert

Tabelle 22: Vorschlag für eine ICD-10 Codierung der Frailty, Quelle: eigene Darstellung

1. Prefrail-Check (50-55 Jahre) Gewählt wurde dieses Intervall, weil in dieser Zeit die Menopause, die Adrenopause oder die Somatopause zu einem Kapazitätsverlust führen können, was erste manifeste Beschwerden erfassen lässt. Symptome wie Schlafstörungen, Übergewicht, erektile Dysfunktion, Leistungsminderung und Stressintoleranz können wegweisend sein, Vorboten der Frailty zu erkennen. Zwei Fragebögen eignen sich zusätzlich:

1. der „Fragebogen bei Wechseljahresbeschwerden“ und 2. der „Fragebogen für Männer über 40“, siehe Anhang.

Der vorgeschlagene Inhalt eines Pre-Frail-Check ist in der Tabelle 23 dargestellt.

Maßnahme	Mögliche präventive Konsequenz
Messen der Körperkompartimente: Gewicht, Größe, BMI, Bauchumfang, Fettmasse, Fettfreie Masse, Skelettmuskulatur, BIA, BIVA	Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, Trainings-Bewegungsprogramm
Messen der Stressbelastung mit der HRV	Stressabbau, Meditation, Muskelrelaxation nach Jacobsen, Atmemübungen, Yoga
Laboranalyse: Hormonstatus, Blutbild, Entzündungsstatus, Vitamin D, Eisen, Ferritin	Ausgleich der Defizite, HRT, Vitamine, Mineralien, Mikronährstoffe
Messen der Stoffwechselfparameter, wie hoch sind Fettverbrennung und Zuckerverbrennung	Ernährungsumstellung auf Fettverbrennung zur Verbesserung der Energiebilanz
Medikamentenanamnese	Hinweis auf Abusus, Polypharmazie, Komorbiditäten, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen
Befindlichkeitsstörungen: Schlafen, Hitzewallungen, Erschöpfung, Depression, erektile Dysfunktion, Schmerzen	Erweiterte Diagnostik Symptom bezogen
Impfstatus	aktualisieren

Tabelle 23: Vorschlag für den Pre-Frail-Check, Quelle: eigene Darstellung

2. Der *F2-Frail-Check* zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr ist ein Stufenprogramm in der Diagnostik. Zunächst geht es um Ausschlussverfahren 1. *Frailty*, 2. *Pre-frail* oder 3. *Non-frail*. Das erfolgt mit der einfachen Befragung nach der FRAIL-Skala nach Rockwood et al. (vgl. Tabelle 8). Die Ergebnisse werden mit Hilfe der vorgeschlagenen ICD-10-Codierung verschlüsselt. (3 Fragen mit ja beantwortet = frailty, 1 oder 2 = pre-frail, 0 = non-frail)

Kommt es zur Diagnosestellung *Frailty* werden die Graduierungen mit Hilfe der Assessments erarbeitet und eine Therapie eingeleitet. Bei der Diagnosestellung *Pre-frail* oder *Non-frail* kommt der F1-Frailty-Check in Frage.

In Tabelle 24 werden Assessments vorgeschlagen, die zur Kodierung führen können.

ICD-10-Codierung für Frailty	Assessments
R54. Frailty	Geriatric-Skala
R54.0 Prefrail	Geriatric-Skala
R54.1 Frailty Ohne Komplikation	Geriatric-Skala, Rosette, Labor
R54.2 Frailty mit motorischen Einbußen, Bewegungsapparat, Sarkopenie, Osteoporose	Handkraftmessung, DEXA, BIVA, TUG, Labor, HRT, E-scan
R54.3 Frailty mit Mangelernährung, Kachexie, (Hormon-, Vitamin, Mikronährstoffmangel, Darmmikrobiom)	NMA, Labor, Körperkompartimente, Analyse der Darmflora
R54.4 Frailty mit Schmerzen ,Demenz, Delir, psychosoziale Defizite	Visuelle Schmerzskala, Minimental, DemTec, GDS, CCT
R54.5 Frailty mit Komorbiditäten	CCI, FORTA-Klassifikation, ADL
R54.6 Frailty mit mehreren Komplikationen	ADL, IADL
R54.7 Frailty, palliativ	Hospitalisierung, Institutionalisierung
R54.8 Sonstige Frailty, nicht näher klassifiziert	Pflegegrad

Tabelle 24: Assessments die zur Kodierung führen (Quelle: eigene Darstellung)

3. Der **F3-Frailty-Check** ab dem 70. Lebensjahr sollte einmal jährlich erfolgen, da die Inzidenz von diesem Alter an nennenswert steigt und die individuellen gesundheitlichen Unterschiede zwischen chronologischem und biologischem Alter deutlich klaffen. Er entspricht inhaltlich dem F2-Frailty-Check und kann auch der Verlaufskontrolle dienen.

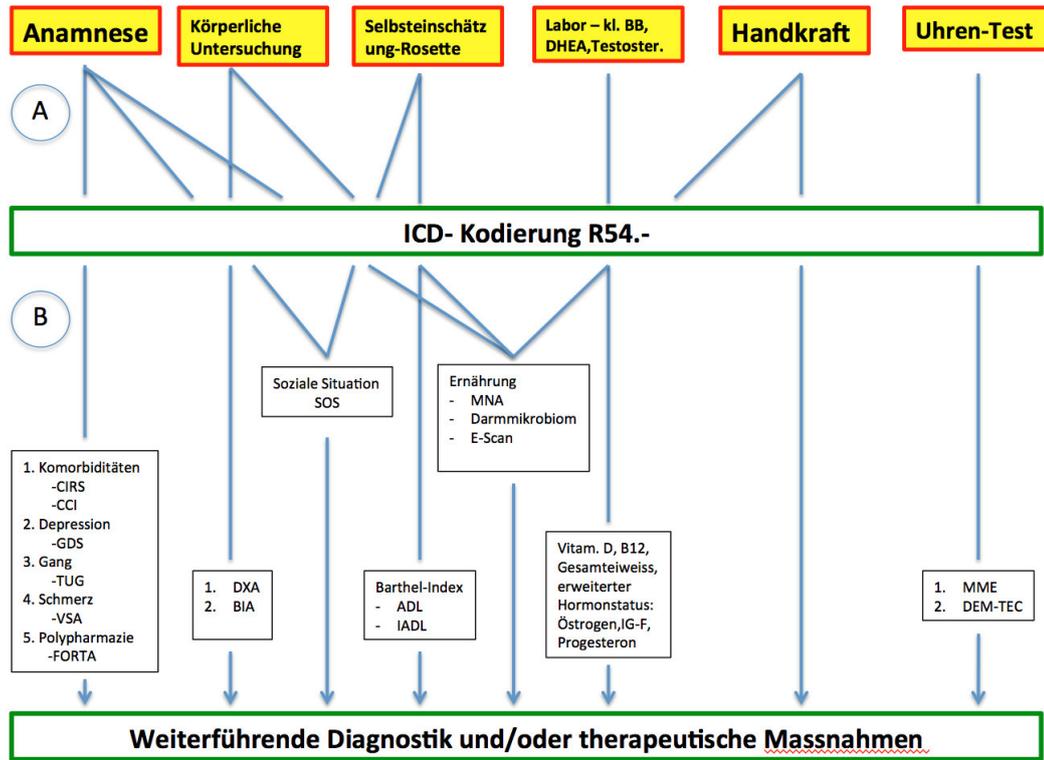


Abbildung 27: Resümée (Quelle: eigene Darstellung)

In Abbildung 27 sind in Teil A die Basis-Assessments dargestellt, die zur Diagnose Frailty und zu deren Kodierung führen. In Teil B sind die erweiterten Assessments aufgeführt, die die weiteren Unterpunkte in der Kodierung ergeben. Die Ergebnisse leiten die weiterführende Diagnostik und die notwendige Therapie ein. Die Anamnese stellt die Basis des Assessments dar und leitet zur körperlichen Untersuchung über.

Um Frailty zu vermeiden oder die Altersgebrechlichkeit zu mildern bedarf es einer individuellen Defizitanalyse und nach diagnostischer Statusbestimmung eines Präventionskonzepts, das aus 3 Stufen bestehen könnte. Das individuelle Programm beinhaltet in Stufe 1 allgemeine Lifestyle-Beratung, wie zum Beispiel zu Ernährung und Bewegung. Stufe 2 beinhaltet eine gezielte Supplementierung von Mikronährstoffen sowie eine Substitution fehlender Hormone. Erst in Stufe 3, wenn die Risikofaktoren trotz lebensstilverändernder Maßnahmen und Defizitausgleich nicht ausreichend beeinflussbar sind, bedarf es einer pharmakologischen Intervention.

Absehbar – wenn auch noch nicht etabliert – sind grundlegende neuere Maßnahmen, die den Alterungsprozess direkt modulieren und hierbei speziell seine Krankheitsfolgen reduzieren können. (Römmler, 2016) Unter Einsatz bereits eingeführter Substanzen, wie Rapamycin und Metformin oder durch Kenntnis physiologischer Stoffwechselwege, wie der intrazelluläre mTOR-Komplex, lassen sich einerseits proliferative und andererseits reparative Zellmechanismen beeinflussen, die eine längere Gesundheitsspanne im Alter in Modellorganismen und nun ansatzweise auch in Humanstudien gezeigt haben. Weitere Forschung auf dem Gebiet der Altersmedizin und der regenerativen Medizin sind notwendig.

Die Prävention, als rationale medizinische Strategie im Alter sollte eine *generelle* statt nur symptomorientierte Behandlung beinhalten. Die sonst typische Vorgehensweise in der klassischen Altersmedizin, vorwiegend symptombezogen zu agieren, sollte durch Behandlung der diagnostizierten Defizite ergänzt werden! Die altersspezifische Medizin hätte dann einen tatsächlichen altersbezogenen systemischen Präventions- und Interventionscharakter.

Einer solchen Präventionsmedizin stehen leider manche gesetzliche Regularien der Gesundheitsmedizin im Wege und erschweren damit die geforderte „WANZ“ (Wirtschaftlich-Ausreichend-Notwendig-Zweckmäßig).

In Deutschland hat der Gesetzgeber seit Einführung der Krankenversicherung im Jahr 1883 jede Legaldefinition von Krankheit und Gesundheit vermieden. Eine Gesellschaft muss aber Gesundheit und Krankheit definieren, wenn daran Leistungsansprüche an den Staat oder an eine gesetzliche Krankenversicherung geknüpft werden. Bis heute gibt es nur Verfahren zwischen Ärztevertretungen und Krankenkassen die entscheiden, welche Krankheiten anerkannt werden und zu Leistungspflichten der gesetzlichen Krankenkassen führen. Frailty existiert noch nicht offiziell als Krankheit. Es gibt keine Kodierung, keine Behandlungsvorschrift, keine Präventionsvorgabe. In der Rechtsprechung, beginnend mit einem Urteil des Preußischen

Oberverwaltungsgerichts aus 1898 bis zu aktuellen Urteilen des Bundessozialgerichts wird Ärzten das Definitionsmonopol zugesprochen, ob bei einem Individuum eine Krankheit gesellschaftlich anerkannt wird. Ihre diagnostischen Entscheidungen sind dann Voraussetzung für Leistungsansprüche.

Die vorliegende Arbeit soll auch der Verantwortung der Mediziner gerecht werden, auf ein gesellschaftliches Problem einer alternden Gesellschaft hinzuweisen.

Die Formen und die Entstehung von Krankheit (Pathogenese) sind seit Jahrhunderten durch Ärzte erforscht und beschrieben worden, wohingegen die Salutogenese, also die Analyse, welche Faktoren gesundheitsfördernd sind, vernachlässigt wurde. Was als gesund oder krank und entsprechend als behandlungsbedürftig definiert wird, hängt von dem jeweils relevanten Bezugssystem und Kriterien wie gesellschaftlicher Akzeptanz oder finanziellen Ressourcen ab. Eine Definition kann aus der Perspektive des betroffenen Individuums, der Gesellschaft oder medizinischen Profession erfolgen. Dahinter steht auch die Gerechtigkeitsvorstellung, dass die Behandlung von Krankheiten nicht vom Einkommen abhängig sein soll, weil Gesundheit ein elementares Bedürfnis ist.

Eine Gesellschaft hat Sorge zu tragen, die Ressourcen im Gesundheitssystem sinnvoll einzusetzen. Denn die bereits in jüngeren Jahren erworbenen Gesundheitsdefizite können sich manifestieren und chronisch werden. Damit steigen die Morbidität und die Kosten einer alternden Gesellschaft. Eine Gesundheitsstudie der HSH Bank 2017 kommt zu folgendem Ergebnis „Das deutsche Gesundheitssystem könnte jedes Jahr zehn Milliarden Euro durch Prävention und Früherkennung einsparen, wenn sich die deutsche Bevölkerung durch Prävention um ein Jahr biologisch verjüngen würde.“

Gegen die steigenden Kosten im Gesundheitssystem kann man durch bessere Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention etwas tun. Die sinn-

volle Prävention, Vermeidung oder Abmilderung der Altersgebrechlichkeit/Frailty würden vermutlich enorme Kosten sparen. Um den Ausgabenanstieg zu begrenzen, sollte die Prävention und die regenerative Medizin eine viel größere Bedeutung einnehmen.

Eine an die demographische Veränderung der Gesellschaft angepasste medizinische Versorgung ist neu zu strukturieren. Es wird empfohlen ambulante Zentren für Altersmedizin zu gründen, in denen vor allem primäre und sekundäre Prävention und Gesundheitsforschung strukturiert durchgeführt werden können.

Frailty ist zwar durch Präventionsmaßnahmen teilweise vermeidbar, eine Restitutio ad integrum gibt es nicht, aber eine Restitutio ad Optimum ist möglich.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

.....

Dr. Britta Manchot

.....

Ort, Datum

Literaturverzeichnis

ABADIR, P., KO, F., MARX, R., et al. 2017. Co-Localization of Macrophage Inhibitory Factor and Nix in Skeletal Muscle of the Aged Male Interleukin 10 Null Mouse. *J Frailty Aging*, 6, 118-121.

AFILALO, J. 2014. Androgen deficiency as a biological determinant of frailty: hope or hype? *J Am Geriatr Soc*, 62, 1174-8.

AKBARI, E., ASEMI, Z., DANESHVAR KAKHAKI, R., et al. 2016. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*, 8, 256.

AL SNIH, S., MARKIDES, K. S., OTTENBACHER, K. J., et al. 2004. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*, 16, 481-6.

ALI, S., GARCIA, J. M. 2014. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*, 60, 294-305.

BAYLIS, D., BARTLETT, D. B., SYDDALL, H. E., et al. 2013. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordr)*, 35, 963-71.

BELSKY, D. W., CASPI, A., HOUTS, R., et al. 2015. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, E4104-10.

BESDINE, R., BOULT, C., BRANGMAN, S., et al. 2005. Caring for older Americans: the future of geriatric medicine. *J Am Geriatr Soc*, 53, S245-56.

BIAGI, E., FRANCESCHI, C., RAMPPELLI, S., et al. 2016. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*, 26, 1480-5.

BISCHOFF, S. C. 2017. [The intestinal microbiome and metabolic diseases : From obesity to diabetes and nonalcoholic steatohepatitis]. *Internist (Berl)*, 58, 441-448.

BISCHOFF-FERRARI, H. A., ORAV, E. J., DAWSON-HUGHES, B. 2008. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporos Int*, 19, 1307-14.

BLAGOSKLONNY, M. V. 2011. Rapamycin-induced glucose intolerance: hunger or starvation diabetes. *Cell Cycle*, 10, 4217-24.

BLAUM, C. S., XUE, Q. L., MICHELON, E., et al. 2005. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc*, 53, 927-34.

BLODGETT, J. M., THEOU, O., HOWLETT, S. E., et al. 2016. A frailty index based on laboratory deficits in community-dwelling men predicted their risk of adverse health outcomes. *Age Ageing*, 45, 463-8.

BOGEN, B., AASLUND, M. K., RANHOFF, A. H., et al. 2017. The Association between Daily Walking Behavior and Self-Reported Physical Function in Community-Dwelling Older Adults. *J Frailty Aging*, 6, 88-90.

BOHANNON, R. W. 2017. Test-Retest Reliability of Measurements of Hand-Grip Strength Obtained by Dynamometry from Older Adults: A Systematic Review of Research in the PubMed Database. *J Frailty Aging*, 6, 83-87.

- BOSY-WESTPHAL, A., SCHAUTZ, B., LATER, W., et al. 2013. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr*, 67 Suppl 1, S14-21.
- BOUSQUET, J., BEWICK, M., CANO, A., et al. 2017. Building Bridges for Innovation in Ageing: Synergies between Action Groups of the EIP on AHA. *J Nutr Health Aging*, 21, 92-104.
- BRAY, G. A., CHAMPAGNE, C. M. 2009. Dietary patterns may modify central adiposity. *J Am Diet Assoc*, 109, 1354-5.
- BURGERS, A. M., BIERMASZ, N. R., SCHOONES, J. W., et al. 2011. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 2912-20.
- BURKLE, A., MORENO-VILLANUEVA, M., BERNHARD, J., et al. 2015. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*, 151, 2-12.
- CALLENS, A., VAILLANT, L., LECOMTE, P., et al. 1996. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology*, 193, 289-94.
- CAMERON, A. R., MORRISON, V. L., LEVIN, D., et al. 2016. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*, 119, 652-65.
- CAPPOLA, A. R., XUE, Q. L., FRIED, L. P. 2009. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64, 243-8.
- CARDINALE, M., BOSCO, C. 2003. The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc Sport Sci Rev*, 31, 3-7.
- CARUSO, C., PASSARINO, G., PUCA, A., et al. 2012. "Positive biology": the centenarian lesson. *Immun Ageing*, 9, 5.
- CASTRO-RODRIGUEZ, M., CARNICERO, J. A., GARCIA-GARCIA, F. J., et al. 2016. Frailty as a Major Factor in the Increased Risk of Death and Disability in Older People With Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*, 17, 949-55.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L., et al. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CHAVES, P. H., VARADHAN, R., LIPSITZ, L. A., et al. 2008. Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc*, 56, 1698-703.
- CHEN, X., MAO, G., LENG, S. X. 2014. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*, 9, 433-41.
- CLAESSON, M. J., JEFFERY, I. B., CONDE, S., et al. 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488, 178-84.
- CONBOY, I. M., CONBOY, M. J., WAGERS, A. J., et al. 2005. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 433, 760-4.
- COPPE, J. P., RODIER, F., PATIL, C. K., et al. 2011. Tumor suppressor and aging biomarker p16(INK4a) induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype. *J Biol Chem*, 286, 36396-403.

- DALL'OLIO, F., VANHOOREN, V., CHEN, C. C., et al. 2013. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammaging. *Ageing Res Rev*, 12, 685-98.
- DAPP, U., MINDER, C. E., ANDERS, J., et al. 2014. Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens-results from the Longitudinal Urban Cohort Ageing Study (LUCAS). *BMC Geriatr*, 14, 141.
- DARVIN, K., RANDOLPH, A., OVALLES, S., et al. 2014. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 182-6.
- DAVIES, K. J. 2016. Adaptive homeostasis. *Mol Aspects Med*, 49, 1-7.
- DE BUYSER, S. L., PETROVIC, M., TAES, Y. E., et al. 2016. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing*, 45, 602-8.
- DEBALSI, K. L., HOFF, K. E., COPELAND, W. C. 2017. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 33, 89-104.
- DEPPERMANN, K. M., FRIEDRICH, C., HERTH, F., et al. 2008. [Geriatric assessment and diagnosis in elderly patients]. *Onkologie*, 31 Suppl 3, 6-14.
- DERER, S., LEHNERT, H., SINA, C., et al. 2017. [Modulation of the intestinal microbiota by nutritional interventions]. *Internist (Berl)*, 58, 435-440.
- DING, Y. Y. 2017. Predictive Validity of Two Physical Frailty Phenotype Specifications Developed for Investigation of Frailty Pathways in Older People. *Gerontology*.
- DODDS, R. M., SYDDALL, H. E., COOPER, R., et al. 2014. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*, 9, e113637.
- EICHHOLZER, M., BARBIR, A., BASARIA, S., et al. 2012. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male*, 15, 208-15.
- EMMELOT-VONK, M. H., VERHAAR, H. J., NAKHAI POUR, H. R., et al. 2008. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *Jama*, 299, 39-52.
- ESBRI-VICTOR, M., HUEDO-RODENAS, I., LOPEZ-UTIEL, M., et al. 2017. Frailty and Fear of Falling: The FISTAC Study. *J Frailty Aging*, 6, 136-140.
- ESCOURROU, E., CESARI, M., CHICOULAA, B., et al. 2017. How Older Persons Perceive the Loss of Independence: The Need of a Holistic Approach to Frailty. *J Frailty Aging*, 6, 107-112.
- FAIRHALL, N., LANGRON, C., SHERRINGTON, C., et al. 2011. Treating frailty--a practical guide. *BMC Med*, 9, 83.
- FARAGE, M. A., MILLER, K. W., ELSNER, P., et al. 2008. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*, 30, 87-95.
- FARRELLY, C. 2010. Why aging research? The moral imperative to retard human aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1197, 1-8.
- FERRUCCI, L., MAGGIO, M., BANDINELLI, S., et al. 2006. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med*, 166, 1380-8.
- FINCH, C. E. 1993. FRAR course on laboratory approaches to aging. *Theories of aging. Aging (Milano)*, 5, 277-89.

- FINCH, C. E. 2009. Update on slow aging and negligible senescence--a mini-review. *Gerontology*, 55, 307-13.
- FISCHER, F., HAMANN, A., OSIEWACZ, H. D. 2012. Mitochondrial quality control: an integrated network of pathways. *Trends Biochem Sci*, 37, 284-92.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E., MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FONTANA, L., KENNEDY, B. K., LONGO, V. D., et al. 2014. Medical research: treat ageing. *Nature*, 511, 405-7.
- FREUND, A., LABERGE, R. M., DEMARIA, M., et al. 2012. Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker. *Mol Biol Cell*, 23, 2066-75.
- FRIED, L. P., HADLEY, E. C., WALSTON, J. D., et al. 2005. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2005, pe24.
- FRIED, L. P., KRONMAL, R. A., NEWMAN, A. B., et al. 1998. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Jama*, 279, 585-92.
- FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON, J., et al. 2001. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M146-56.
- FRIEDRICH, N., SCHNEIDER, H. J., HARING, R., et al. 2012. Improved prediction of all-cause mortality by a combination of serum total testosterone and insulin-like growth factor I in adult men. *Steroids*, 77, 52-8.
- FUKAI, S., AKISHITA, M., YAMADA, S., et al. 2009. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int*, 9, 282-9.
- GALE, C. R., COOPER, C., SAYER, A. A. 2015. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*, 44, 162-5.
- GARCIA-CIFUENTES, E., DAVID-PARDO, D. G., BORDA, M. G., et al. 2017. TWO-WAY Bridge between Muscular Dysfunction and Cognitive Impairment: Secondary Analyses of SABE - Bogota Study. *J Frailty Aging*, 6, 141-143.
- GASKELL, H., DERRY, S., ANDREW MOORE, R., et al. 2008. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*, 8, 1.
- GEMS, D. 2014. What is an anti-aging treatment? *Exp Gerontol*, 58, 14-8.
- GHARIBI, S., BAKHTIARI, N., JALALVAND, E. M. 2017. Ursolic Acid Mediates Hepatic Protection through Enhancing of anti-aging Biomarkers. *Curr Aging Sci*.
- GILCHREST, B. A. 1996. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br J Dermatol*, 135, 867-75.
- GRÖBER, U. 2015. Interaktionen Arzneimittel und Mikronährstoffe.
- GROBER, U., REICHRATH, J., HOLICK, M. F. 2015. Live longer with vitamin D? *Nutrients*, 7, 1871-80.
- GUIGOZ, Y. 2012. Frailty and Nutrition: What We Have Learned from Research and Clinical Practice on the Mini Nutritional Assessment. *J Frailty Aging*, 1, 52-5.
- GURALNIK, J. M., EISENSTAEDT, R. S., FERRUCCI, L., et al. 2004. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*, 104, 2263-8.

- GUSTAVSON, A. M., FALVEY, J. R., JANKOWSKI, C. M., et al. 2017. Public Health Impact of Frailty: Role of Physical Therapists. *J Frailty Aging*, 6, 2-5.
- HERMENS, T. 2017. Altersmedizin. *Der Privatarzt*, 1, 2-4.
- HIPPE, B., ZWIELEHNER, J., LISZT, K., et al. 2011. Quantification of butyryl CoA:acetate CoA-transferase genes reveals different butyrate production capacity in individuals according to diet and age. *FEMS Microbiol Lett*, 316, 130-5.
- HOOGENDIJK, E. O., THEOU, O., ROCKWOOD, K., et al. 2016. Development and validation of a frailty index in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Aging Clin Exp Res*.
- HORVATH, S. 2013. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 14, R115.
- HORVATH, S., GURVEN, M., LEVINE, M. E., et al. 2016. An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biol*, 17, 171.
- HORVATH, S., PIRAZZINI, C., BACALINI, M. G., et al. 2015. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)*, 7, 1159-70.
- HOWLETT, S. E., ROCKWOOD, K. 2014. Ageing: Develop models of frailty. *Nature*, 512, 253.
- HOYBYE, C., COHEN, P., HOFFMAN, A. R., et al. 2015. Status of long-acting-growth hormone preparations--2015. *Growth Horm IGF Res*, 25, 201-6.
- HUIKURI, H. V., MAKIKALLIO, T. H., PENG, C. K., et al. 2000. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 101, 47-53.
- HYDE, Z., FLICKER, L., ALMEIDA, O. P., et al. 2010. Low free testosterone predicts frailty in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 3165-72.
- JENKINS, G. 2002. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev*, 123, 801-10.
- JEONG, H. O., PARK, D., IM, E., et al. 2017. Determination of the Mechanisms that Cause Sarcopenia through cDNA Microarray. *J Frailty Aging*, 6, 97-102.
- JOHAR, H., EMENY, R. T., BIDLINGMAIER, M., et al. 2014. Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: a cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, E464-8.
- JOHNSON, C. S., MCLEOD, K. M. 2017. Relationship between Fear of Falling and Perceived Difficulty with Grocery Shopping. *J Frailty Aging*, 6, 33-36.
- JONES, D. M., SONG, X., ROCKWOOD, K. 2004. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*, 52, 1929-33.
- JURK, D., WILSON, C., PASSOS, J. F., et al. 2014. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat Commun*, 2, 4172.
- KANDA, N., WATANABE, S. 2005. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci*, 38, 1-7.
- KAPLAN, M. H., FEINSTEIN, A. R. 1974. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 27, 387-404.

- KENNY, A. M., KLEPPINGER, A., ANNIS, K., et al. 2010. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc*, 58, 1134-43.
- KESSLER, J., CALABRESE, P., KALBE, E. 2010. [DemTect-B: A parallel test version to the cognitive screening instrument DemTect-A]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78, 532-5.
- KIM, K. A., JEONG, J. J., YOO, S. Y., et al. 2016. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflamm-aging in mice. *BMC Microbiol*, 16, 9.
- KLEINE-GUNK, B. S. 2017 S. 110. 15 Jahre länger leben.
- KOULA-JENIK, H. Leitfaden Ernährungsmedizin.
- KRESSIG, R., PROUST, J. 1998. [Physical activity and aging]. *Schweiz Med Wochenschr*, 128, 1181-6.
- KRESSIG, R. W., GREGOR, R. J., OLIVER, A., et al. 2004. Temporal and spatial features of gait in older adults transitioning to frailty. *Gait Posture*, 20, 30-5.
- KULMALA, J., NYKANEN, I., HARTIKAINEN, S. 2014a. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int*, 14, 899-905.
- KULMALA, J., NYKANEN, I., MANTY, M., et al. 2014b. Association between frailty and dementia: a population-based study. *Gerontology*, 60, 16-21.
- KUMAR, M., BABAEI, P., JI, B., et al. 2016. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*, 4, 3-16.
- KUZUYA, M. 2012. Process of physical disability among older adults--contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci*, 74, 31-7.
- LAWTON, M. P., BRODY, E. M. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-86.
- LEE, E. J., HAN, J. E., WOO, M. S., et al. 2014. Matrix metalloproteinase-8 plays a pivotal role in neuroinflammation by modulating TNF-alpha activation. *J Immunol*, 193, 2384-93.
- LEITNER, M. K., KAUTZKY-WILLER, A. 2013. [Gender-specific differences in age-associated endocrinology]. *Z Gerontol Geriatr*, 46, 505-10.
- LEONG, D. P., TEO, K. K., RANGARAJAN, S., et al. 2015. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*, 386, 266-73.
- LERA, L., ALBALA, C., SANCHEZ, H., et al. 2017. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Chilean Elders According to an Adapted Version of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) Criteria. *J Frailty Aging*, 6, 12-17.
- LEWIS, M. J., MCNARRY, M. A. 2015. Twenty-four hour variation in heart rate variability indices derived from fractional differintegration. *Clin Physiol Funct Imaging*, 35, 57-63.
- LI, W., PROCTER-GRAY, E., CHURCHILL, L., et al. 2017. Gender and Age Differences in Levels, Types and Locations of Physical Activity among Older Adults Living in Car-Dependent Neighborhoods. *J Frailty Aging*, 6, 129-135.
- LOFFREDO, F. S., STEINHAUSER, M. L., JAY, S. M., et al. 2013. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*, 153, 828-39.

- LOHMAN, M. C., WHITEMAN, K. L., GREENBERG, R. L., et al. 2017. Incorporating Persistent Pain in Phenotypic Frailty Measurement and Prediction of Adverse Health Outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72, 216-222.
- LONG, D. E., PECK, B. D., MARTZ, J. L., et al. 2017. Metformin to Augment Strength Training Effective Response in Seniors (MASTERS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18, 192.
- LONGO, V. D., ANTEBI, A., BARTKE, A., et al. 2015. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*, 14, 497-510.
- LOPEZ-OTIN, C., BLASCO, M. A., PARTRIDGE, L., et al. 2013. The hallmarks of aging. *Cell*, 153, 1194-217.
- LY, L. P., JIMENEZ, M., ZHUANG, T. N., et al. 2001. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4078-88.
- MAGGIO, M., CATTABIANI, C., LAURETANI, F., et al. 2010. The concept of multiple hormonal dysregulation. *Acta Biomed*, 81 Suppl 1, 19-29.
- MAGGIO, M., DE VITA, F., FISICHELLA, A., et al. 2015. The Role of the Multiple Hormonal Dysregulation in the Onset of "Anemia of Aging": Focus on Testosterone, IGF-1, and Thyroid Hormones. *Int J Endocrinol*, 2015, 292574.
- MAGGIO, M., LAURETANI, F., CEDA, G. P., et al. 2007. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med*, 167, 2249-54.
- MAGGIO, M., LAURETANI, F., DE VITA, F., et al. 2014. Multiple hormonal dysregulation as determinant of low physical performance and mobility in older persons. *Curr Pharm Des*, 20, 3119-48.
- MAHONEY, M. G., BRENNAN, D., STARCHER, B., et al. 2009. Extracellular matrix in cutaneous ageing: the effects of 0.1% copper-zinc malonate-containing cream on elastin biosynthesis. *Exp Dermatol*, 18, 205-11.
- MAKRANTONAKI, E., BEKOU, V., ZOUBOULIS, C. C. 2012. Genetics and skin aging. *Dermatoendocrinol*, 4, 280-4.
- MAKRANTONAKI, E., VOGEL, M., SCHARFFETTER-KOCHANNEK, K., et al. 2015. [Skin aging: Molecular understanding of extrinsic and intrinsic processes]. *Hautarzt*, 66, 730-7.
- MALMSTROM, T. K., MILLER, D. K., MORLEY, J. E. 2014. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*, 62, 721-6.
- MANSON, J. E., KAUNITZ, A. M. 2016. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*, 374, 803-6.
- MARIAT, D., FIRMESE, O., LEVENEZ, F., et al. 2009. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*, 9, 123.
- MASSY-WESTROPP, N. M., GILL, T. K., TAYLOR, A. W., et al. 2011. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*, 4, 127.
- MEVES, N. 2015 S. 98-100. Prävention und Therapie durch Sport.
- MILLER, M. G., THANGTHAENG, N., SHUKITT-HALE, B. 2017. A Clinically Relevant Frailty Index for Aging Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72, 892-896.

- MILLER, R. A. 2001. Biomarkers of aging. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2001, pe2.
- MILMAN, S., BARZILAI, N. 2015. Dissecting the Mechanisms Underlying Unusually Successful Human Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6, a025098.
- MIYAKOSHI, N. 2017. [Aging and homeostasis. Prevention and treatment of locomotive syndrome.]. *Clin Calcium*, 27, 1013-1020.
- MOCCHEGIANI, E., CORSONELLO, A., LATTANZIO, F. 2010. Frailty, ageing and inflammation: reality and perspectives. *Biogerontology*, 11, 523-5.
- MOCCHEGIANI, E., GIACCONI, R., COSTARELLI, L. 2011. Metalloproteases/anti-metalloproteases imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: genetic factors and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med*, 17 Suppl 1, S11-9.
- MOHAMAD, M. I., KHATER, M. S. 2015. Evaluation of insulin like growth factor-1 (IGF-1) level and its impact on muscle and bone mineral density in frail elderly male. *Arch Gerontol Geriatr*, 60, 124-7.
- MORLEY, J. E., ANKER, S. D., VON HAEHLING, S. 2014a. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 5, 253-9.
- MORLEY, J. E., MALMSTROM, T. K. 2013. Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42, 391-405.
- MORLEY, J. E., MILLER, D. K., PERRY, H. M., 3RD, et al. 1999. Anorexia of aging, leptin, and the Mini Nutritional Assessment. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*, 1, 67-76; discussion 77.
- MORLEY, J. E., PERRY, H. M., 3RD, KAISER, F. E., et al. 1993. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*, 41, 149-52.
- MORLEY, J. E., VELLAS, B., VAN KAN, G. A., et al. 2013. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*, 14, 392-7.
- MORLEY, J. E., VON HAEHLING, S., ANKER, S. D., et al. 2014b. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 5, 5-8.
- MYERS, K. A., RAMAGE, B., KHAN, A., et al. 2014. Vibration therapy tolerated in children with Duchenne muscular dystrophy: a pilot study. *Pediatr Neurol*, 51, 126-9.
- NAMS 2017. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*.
- NICKLAS, M., SCHATTON, W., HEINEMANN, S., et al. 2009. Preparation and characterization of marine sponge collagen nanoparticles and employment for the transdermal delivery of 17beta-estradiol-hemihydrate. *Drug Dev Ind Pharm*, 35, 1035-42.
- NIKOLAKIS, G., MAKRANTONAKI, E., ZOUBOULIS, C. C. 2013. Skin mirrors human aging. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 16, 13-28.
- NUVAGAH FORTI, L., VAN ROIE, E., NJEMINI, R., et al. 2017. High Versus Low Load Resistance Training: The Effect of 24 Weeks Detraining on Serum Brain Derived-Neurotrophic Factor (BDNF) in Older Adults. *J Frailty Aging*, 6, 53-58.
- O'CONNELL, M. D., TAJAR, A., ROBERTS, S. A., et al. 2011. Do androgens play any role in the physical frailty of ageing men? *Int J Androl*, 34, 195-211.

- ODAMAKI, T., KATO, K., SUGAHARA, H., et al. 2016. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*, 16, 90.
- OHLSSON, C., LABRIE, F., BARRETT-CONNOR, E., et al. 2010. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 4406-14.
- OLIVIERI, F., RIPPO, M. R., PROCOPIO, A. D., et al. 2013. Circulating inflamma-miRs in aging and age-related diseases. *Front Genet*, 4, 121.
- OSIEWACZ, H. D., BERNHARDT, D. 2013. Mitochondrial quality control: impact on aging and life span - a mini-review. *Gerontology*, 59, 413-20.
- PARK, S., THOGERSEN-NTOUMANI, C., VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J., et al. 2017a. The Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in Predicting Daily Pain and Fatigue in Older Adults: a Diary Study. *Ann Behav Med*.
- PARK, S. H., KIM, K. A., AHN, Y. T., et al. 2015. Comparative analysis of gut microbiota in elderly people of urbanized towns and longevity villages. *BMC Microbiol*, 15, 49.
- PARK, Y., PAIK, N. J., KIM, K. W., et al. 2017b. Depressive Symptoms, Falls, and Fear of Falling in Old Korean Adults: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *J Frailty Aging*, 6, 144-147.
- PASIAKOS, S. M., BERRYMAN, C. E., KARL, J. P., et al. 2017. Physiological and psychological effects of testosterone during severe energy deficit and recovery: A study protocol for a randomized, placebo-controlled trial for Optimizing Performance for Soldiers (OPS). *Contemp Clin Trials*, 58, 47-57.
- PAWELEC, G., SOLANA, R. 1997. Immunosenescence. *Immunol Today*, 18, 514-6.
- PERLS, T. T., WILMOTH, J., LEVENSON, R., et al. 2002. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 8442-7.
- PESSANHA, F. P., LUSTOSA, L. P., CARNEIRO, J. A., et al. 2017. Body Mass Index and Its Relationship with Disability, Chronic Diseases and Frailty in Older People: A Comparison of the Lipschitz and Who Classifications. *J Frailty Aging*, 6, 24-28.
- PHILLIPS, T. J., DEMIRCAY, Z., SAHU, M. 2001. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med*, 17, 661-72, vi.
- PISCHINGER, A. 2014. *Das System der Grundregulation*.
- PUTIN, E., MAMOSHINA, P., ALIPER, A., et al. 2016. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*, 8, 1021-33.
- QU, T., YANG, H., WALSTON, J. D., et al. 2009. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*, 46, 319-24.
- RAPP, L., SOURDET, S., VELLAS, B., et al. 2017. Oral Health and the Frail Elderly. *J Frailty Aging*, 6, 154-160.
- RATTAN, S. I. 2006. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res*, 40, 1230-8.
- RATTAN, S. I. 2014. Aging is not a disease: implications for intervention. *Aging Dis*, 5, 196-202.

- REUBEN, D. B., TALVI, S. L., ROWE, J. W., et al. 2000. High urinary catecholamine excretion predicts mortality and functional decline in high-functioning, community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55, M618-24.
- RITTIE, L., KANG, S., VOORHEES, J. J., et al. 2008. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. *Arch Dermatol*, 144, 1129-40.
- ROBERTSON, D. A., SAVVA, G. M., COEN, R. F., et al. 2014. Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc*, 62, 2118-24.
- ROCKWOOD, K. 2016. Conceptual Models of Frailty: Accumulation of Deficits. *Can J Cardiol*, 32, 1046-50.
- ROCKWOOD, K., BLODGETT, J. M., THEOU, O., et al. 2017. A Frailty Index Based On Deficit Accumulation Quantifies Mortality Risk in Humans and in Mice. *Sci Rep*, 7, 43068.
- ROCKWOOD, K., SONG, X., MACKNIGHT, C., et al. 2005. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 173, 489-95.
- ROMERO-ORTUNO, R., KENNY, R. A. 2012. The frailty index in Europeans: association with age and mortality. *Age Ageing*, 41, 684-9.
- ROMERO-RUPERTO, S., PEREZ-BOCANEGRA, M. C., DURAN-TABERNA, M., et al. 2015. [Anemia in elderly patients admitted to an acute geriatric ward]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 50, 122-5.
- RÖMMLER, A. 2002. S. 21. Anti-Aging- Sprechstunde, congress compact verlag Berlin.
- RÖMMLER, A. 2003. [Adrenopause and dehydroepiandrosterone: pharmacological therapy versus replacement therapy]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 43, 79-90.
- RÖMMLER, A. 2006. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging Medizin (CME). *Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie*, 3, 18-34.
- RÖMMLER, A. 2014. *Hormone*, Georg Thieme Verlag. S. 3 bis 10, 19, 22, 58, 125, 127, 138, 147
- RÖMMLER, A. 2015. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging Medizin (CME Fortbildung). *Gynäkol Geburtsmed Gynäkol Endokrinol. akademos*, 11 (3), 208-226.
- RÖMMLER, A. 2016. Paradigmenwechsel in der Anti-Aging-Medizin: Hormesis, Target-of-Rapamycin-Komplex und erste Anti-Aging-Pillen//Paradigm Shift in Anti-Aging Medicine: Hormesis, Target of Rapamycin Complex and First Human Anti-Aging-Pills. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*, 10, 10-15.
- RÖMMLER, A., KREUZER, E. 2001. [Endocrinologic aspects of habitual abortion]. *Zentralbl Gynakol*, 123, 344-52.
- RÖMMLER, F., JURK, M., UHLMANN, E., et al. 2013. Guanine modification of inhibitory oligonucleotides potentiates their suppressive function. *J Immunol*, 191, 3240-53.
- ROSSI, A. P., BUDUI, S., ZOICO, E., et al. 2017. Role of Anti-Inflammatory Cytokines on Muscle Mass and Performance Changes in Elderly Men and Women. *J Frailty Aging*, 6, 65-71.
- RUDMAN, D., FELLER, A. G., NAGRAJ, H. S., et al. 1990. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*, 323, 1-6.

- RUNNER, R. P., BELLAMY, J. L., VU, C. C. L., et al. 2017. Modified Frailty Index Is an Effective Risk Assessment Tool in Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*.
- SAAD, F. 2010. The relationship between testosterone deficiency and frailty in elderly men. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 4, 529-38.
- SAAD, F., HOESL, C. E., OETTEL, M., et al. 2005. Dehydroepiandrosterone treatment in the aging male--what should the urologist know? *Eur Urol*, 48, 724-33; discussion 733.
- SAAD, F., ROHRIG, G., VON HAEHLING, S., et al. 2016. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology*.
- SAAD, F., ROHRIG, G., VON HAEHLING, S., et al. 2017. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology*, 63, 144-156.
- SALZBERGER, B., LEHNERT, H., MOSSNER, J. 2017. [The human microbiome]. *Internist (Berl)*, 58, 427-428.
- SATOR, P. G., SATOR, M. O., SCHMIDT, J. B., et al. 2007. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric*, 10, 320-34.
- SATTLER, F. R., CASTANEDA-SCEPPA, C., BINDER, E. F., et al. 2009. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 1991-2001.
- SAUM, K. U., DIEFFENBACH, A. K., MUEZZINLER, A., et al. 2014a. Frailty and telomere length: cross-sectional analysis in 3537 older adults from the ESTHER cohort. *Exp Gerontol*, 58, 250-5.
- SAUM, K. U., DIEFFENBACH, A. K., MULLER, H., et al. 2014b. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur J Epidemiol*, 29, 171-9.
- SAUM, K. U., SCHOTTKER, B., MEID, A. D., et al. 2016. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*.
- SCHOMACHER, J. 2008. Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung.
- SCHOUFOUR, J. D., ERLER, N. S., JASPERS, L., et al. 2017. Design of a frailty index among community living middle-aged and older people: The Rotterdam study. *Maturitas*, 97, 14-20.
- SCHRODER, T., IBRAHIM, S. 2017. [The microbiome and autoimmunity]. *Internist (Berl)*, 58, 449-455.
- SEARLE, S. D., MITNITSKI, A., GAHBAUER, E. A., et al. 2008. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*, 8, 24.
- SHARMA, R., ONI, O. A., GUPTA, K., et al. 2015. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*, 36, 2706-15.
- SHKLOVSKII, B. I. 2005. A simple derivation of the Gompertz law for human mortality. *Theory Biosci*, 123, 431-3.
- SHORES, M. M., MATSUMOTO, A. M., SLOAN, K. L., et al. 2006. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med*, 166, 1660-5.
- SHORES, M. M., SMITH, N. L., FORSBERG, C. W., et al. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 2050-8.

- SILVA, R. B., ALDORADIN-CABEZA, H., ESLICK, G. D., et al. 2017. The Effect of Physical Exercise on Frail Older Persons: A Systematic Review. *J Frailty Aging*, 6, 91-96.
- SKJELBAKKEN, T., LANGBAKK, B., DAHL, I. M., et al. 2005. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: the Tromso Study. *Eur J Haematol*, 74, 381-8.
- SONG, X., MITNITSKI, A., ROCKWOOD, K. 2010. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*, 58, 681-7.
- SOSINSKA, P., MIKULA-PIETRASIK, J., KSIAZEK, K. 2016. [Molecular bases of cellular senescence: Hayflick phenomenon 50 years later]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 70, 231-42.
- SOYSAL, P., STUBBS, B., LUCATO, P., et al. 2017. Corrigendum to "Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis" [*Ageing Res Rev.* 31 (2016) 1-8]. *Ageing Res Rev.*
- SPEECHLEY, M., TINETTI, M. 1991. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39, 46-52.
- STEIBER, N. 2016. Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. *PLoS One*, 11, e0163917.
- STEINHAGEN, P. R., BAUMGART, D. C. 2017. [Fundamentals of the microbiome]. *Internist (Berl)*, 58, 429-434.
- STRAUB, R. 2006. *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Krankheiten*, Vandenhoeck & Ruprecht, S. 245-256
- STRAUB, R. H. 2014. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther*, 16, 203.
- STRAUB, R. H., CUTOLO, M., ZIETZ, B., et al. 2001. The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems. *Mech Ageing Dev*, 122, 1591-611.
- STRAUB, R. H., MILLER, L. E., SCHOLMERICH, J., et al. 2000. Cytokines and hormones as possible links between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Neuroimmunol*, 109, 10-5.
- STRAUB, R. H., SCHRADIN, C. 2016. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*, 2016, 37-51.
- SUIJKER, J. J., VAN RIJN, M., TER RIET, G., et al. 2017. Minimal Important Change and Minimal Detectable Change in Activities of Daily Living in Community-Living Older People. *J Nutr Health Aging*, 21, 165-172.
- SVENSSON, J., CARLZON, D., PETZOLD, M., et al. 2012. Both low and high serum IGF-I levels associate with cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 4623-30.
- SWATSCHEK, D., SCHATTON, W., MULLER, W., et al. 2002. Microparticles derived from marine sponge collagen (SCMPs): preparation, characterization and suitability for dermal delivery of all-trans retinol. *Eur J Pharm Biopharm*, 54, 125-33.
- SYDDALL, H., ROBERTS, H. C., EVANDROU, M., et al. 2010. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing*, 39, 197-203.

- TAEKEMA, D. G., GUSSEKLOO, J., MAIER, A. B., et al. 2010. Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age Ageing*, 39, 331-7.
- TENOVER, J. S. 1992. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1092-8.
- THEOU, O., TAN, E. C., BELL, J. S., et al. 2016. Frailty Levels in Residential Aged Care Facilities Measured Using the Frailty Index and FRAIL-NH Scale. *J Am Geriatr Soc*, 64, e207-e212.
- THEVARANJAN, N., PUCHTA, A., SCHULZ, C., et al. 2017. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*, 21, 455-466.e4.
- TIAN, S., XU, Y. 2016. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*, 16, 155-66.
- TUNG, S., IQBAL, J. 2007. Evolution, aging, and osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1116, 499-506.
- UCAK, S., BASAT, O., KARATEMIZ, G. 2013. Functional and nutritional state in elderly men with compensated hypogonadism. *J Am Med Dir Assoc*, 14, 433-6.
- VAN BUNDEREN, C. C., VAN NIEUWPOORT, I. C., ARWERT, L. I., et al. 2011. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 3151-9.
- VAN SEBEN, R., REICHARDT, L., SMORENBURG, S., et al. 2017. Goal-Setting Instruments in Geriatric Rehabilitation: A Systematic Review. *J Frailty Aging*, 6, 37-45.
- VELLAS, B., FIELDING, R., BHASIN, S., et al. 2016. Sarcopenia Trials in Specific Diseases: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging*, 5, 194-200.
- VERLAAN, S., VAN ANCUM, J. M., PIERIK, V. D., et al. 2017. Muscle Measures and Nutritional Status at Hospital Admission Predict Survival and Independent Living of Older Patients - the EMPOWER Study. *J Frailty Aging*, 6, 161-166.
- VILLEDIA, S. A., LUO, J., MOSHER, K. I., et al. 2011. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 477, 90-4.
- WALDMAN, E., POTTER, J. F. 1992. A prospective evaluation of the cumulative illness rating scale. *Aging (Milano)*, 4, 171-8.
- WITTERT, G. A., CHAPMAN, I. M., HAREN, M. T., et al. 2003. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58, 618-25.
- WOODHOUSE, K. W., O'MAHONY, M. S. 1997. Frailty and ageing. *Age Ageing*, 26, 245-6.
- WYSS-CORAY, T. 2016. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*, 539, 180-186.
- XIE, B., LARSON, J. L., GONZALEZ, R., et al. 2017. Components and Indicators of Frailty Measures: A Literature Review. *J Frailty Aging*, 6, 76-82.

XU, F., DELMONICO, M. J., LOFGREN, I. E., et al. 2017. Effect of a Combined Tai Chi, Resistance Training and Dietary Intervention on Cognitive Function in Obese Older Women. *J Frailty Aging*, 6, 167-171.

YAMANASHI, H., SHIMIZU, Y., KOYAMATSU, J., et al. 2017. Circulating CD34-Positive Cells Are Associated with Handgrip Strength in Japanese Older Men: The Nagasaki Islands Study. *J Frailty Aging*, 6, 6-11.

ZAZZETTA, M. S., GOMES, G. A., ORLANDI, F. S., et al. 2017. Identifying Frailty Levels and Associated Factors in a Population Living in the Context of Poverty and Social Vulnerability. *J Frailty Aging*, 6, 29-32.

ZOUBOULIS, C. C. 2004. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*, 3, 9-26.

ZOUBOULIS CH, C. 2003. [Intrinsic skin aging. A critical appraisal of the role of hormones]. *Hautarzt*, 54, 825-32.

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. A. Römmler für die Überlassung des Themas und den regen Austausch während der Erstellung dieser Arbeit. Ich bedanke mich bei Frau Dr. S. Müller, ohne deren unermüdliche Organisationskraft das Studium „Präventionsmedizin“ nicht so vielfältig und interessant verlaufen wäre. Ich danke Herrn Dr. M. Beithe, der mich bei der technischen Umsetzung der Arbeit sehr unterstützt hat. Ich danke meiner Familie!

Anhänge

- Anhang 1 AMS Fragebogen zum Diagnose- und Therapiekompass Männergesundheit
- Anhang 2 Fragebogen zu Wechseljahresbeschwerden

Anhang 1 AMS Fragebogen zum Diagnose- und Therapiekompass
Männergesundheit

AMS Fragebogen zum Diagnose- und Therapiekompass Männergesundheit

Der AMS-Fragebogen zu Beschwerden im Zusammenhang mit Testosteron-Mangel¹

<input type="text"/>	<input type="text"/>
Name	Vorname
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geburtsdatum	Datum der Befragung

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf mögliche Beschwerden, die Sie zur Zeit haben und wurden auf der Basis eines internationalen Standards erstellt. Kreuzen Sie bitte für jede Beschwerde an, wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.
Ihr Arzt wird Ihre Antworten mit Ihnen gemeinsam besprechen. Sie werden ihm helfen, die richtige Diagnose zu stellen. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

	keine 1	leichte 2	mittlere 3	starke 4	sehr starke 5	Punkte =
Körperliches Wohlbefinden						
1. Verschlechterung des allgemeinen Wohlbefindens (Gesundheitszustand, subjektives Gesundheitsempfinden)	<input type="radio"/>					
2. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Kreuz-, Gelenk-, Glieder- und/oder Rückenschmerzen)	<input type="radio"/>					
3. Starkes Schwitzen (plötzliche Schweißausbrüche, Hitzewallungen unabhängig von Belastungen)	<input type="radio"/>					
4. Schlafstörungen (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, zu frühes und müdes Aufwachen, schlecht schlafen, Schlaflosigkeit)	<input type="radio"/>					
5. Erhöhtes Schlafbedürfnis, häufig müde	<input type="radio"/>					
6. Körperliche Erschöpfung, Nachlassen der Tatkraft (allgemeine Leistungsminderung, fehlende Unternehmungslust; Gefühl, weniger zu schaffen und zu erreichen)	<input type="radio"/>					
7. Abnahme der Muskelkraft, Schwächegefühl	<input type="radio"/>					
Psychisches Wohlbefinden						
8. Reizbarkeit (Aggressivität, durch Kleinigkeiten schnell aufgebracht, missgestimmt)	<input type="radio"/>					
9. Nervosität (innere Anspannung, innere Unruhe, nicht Stillsitzen können)	<input type="radio"/>					
10. Ängstlichkeit, Panikgefühle	<input type="radio"/>					
11. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Sinnlosigkeit)	<input type="radio"/>					
12. Entmutigt fühlen, Totpunkt erreicht	<input type="radio"/>					
Sexuelles Wohlbefinden						
13. Gefühl, Höhepunkt des Lebens ist überschritten	<input type="radio"/>					
14. Verminderter Bartwuchs	<input type="radio"/>					
15. Nachlassen der Potenz	<input type="radio"/>					
16. Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen	<input type="radio"/>					
17. Abnahme der Libido (weniger Spaß am Sex, kaum Lust auf Sexualverkehr)	<input type="radio"/>					
Auswertung:					Gesamt	
Gesamtpunktzahl:	17–26	27–36	37–49	>50		
Stärke der Beschwerden:	keine	wenig	mittlere	schwere		

¹ Hinweis für den Arzt:

Bei diesen Fragen handelt es sich um den AMS Fragebogen zu möglichen Beschwerden im Zusammenhang mit Testosteron-Mangel bei Männern (The Aging Males' Symptoms rating scale. Cultural and linguistic validation into English; Heinemann et al., The Aging Male 2001; 4 (1): 14–22).

Bei einem Ergebnis von mehr als 37 Punkten ist ein Testosteron-Check empfehlenswert.

Anhang 2 Fragebogen zu Wechseljahresbeschwerden

Fragebogen
zu Ihren Wechseljahresbeschwerden

<input type="text"/>	<input type="text"/>
Name	E-Mail-Adresse
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Adresse	mobile Telefonnummer
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Datum der Befragung

A Stärke der Beschwerden

		keine	leicht	mittel	stark
1.	Hitzewallungen, Schwitzen (Aufsteigende Hitze, Schweißausbruch)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	Schlafstörungen (Einschlaf-, Durchschlafprobleme)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	Gelenk- und Muskelbeschwerden (Gelenkschmerzen, rheumaähnliche Beschwerden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	Depressive Verstimmungen (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.	Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.	Körperliche und geistige Erschöpfung (Minderung der Leistungsfähigkeit, der Gedächtnisleistung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.	Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.	Harnwegsbeschwerden Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang, Harnwegsinfektionen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.	Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.	Brustspannen/-schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

B bekannte Krankheiten

Bluthochdruck	<input type="radio"/>	Migräne	<input type="radio"/>	Bildung eines Blutgerinnsels	<input type="radio"/>
Zuckerkrankheit	<input type="radio"/>	Osteoporose	<input type="radio"/>	Brustkrebs	<input type="radio"/>
Erhöhte Fettwerte	<input type="radio"/>	Herzinfarkt	<input type="radio"/>	Gebärmutterkrebs	<input type="radio"/>
Lebererkrankung	<input type="radio"/>	Schlaganfall	<input type="radio"/>	Andere Erkrankungen	<input type="radio"/>

C Welche dieser Erkrankungen gibt es in Ihrer Familie?

Brustkrebs	<input type="radio"/>	Osteoporose	<input type="radio"/>	Thrombose	<input type="radio"/>
------------	-----------------------	-------------	-----------------------	-----------	-----------------------

D Zu Ihren Lebensumständen

Rauchen	<input type="radio"/>	Sport	<input type="radio"/>	regelm. Vorsorgeuntersuchungen	<input type="radio"/>
---------	-----------------------	-------	-----------------------	--------------------------------	-----------------------

E Persönliche Angaben

Alter (Jahren)	<input type="text"/>	Größe (m)	<input type="text"/>	Gewicht (kg)	<input type="text"/>
----------------	----------------------	-----------	----------------------	--------------	----------------------

F Medikamente

Ich nehme zur Zeit folgende Medikamente:
