

Aus der Neurologischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten)

Auswirkungen von körperlichem Training im Alter auf das Volumen des
Hippocampus und des Corpus callosum

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Elisabeth Baumann
geb. Warnecke
aus
Augsburg
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Herr PD Dr. Martin Griebe

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|--|-------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 1 |
| 1 EINLEITUNG | 2 |
| 1.1 Der ältere Mensch | 2 |
| 1.2 Altersbedingte strukturelle, neurologische und kognitive Veränderungen .. | 4 |
| 1.2.1 Die altersbedingten Veränderungen der weißen Substanz | 5 |
| 1.2.2 Die Altersbedingten Veränderungen des Corpus callosum | 7 |
| 1.2.3 Die Altersbedingten Veränderungen der grauen Substanz | 8 |
| 1.2.4 Die Altersbedingten Veränderungen des Hippocampus | 8 |
| 1.2.5 Altersbedingte kognitive Veränderungen | 9 |
| 1.3 Risikofaktor-Modifikation und nutritive Ansätze | 10 |
| 1.3.1 Omega3-Fettsäuren | 11 |
| 1.3.2 Folsäure mit/ohne Vitamin B12 | 11 |
| 1.3.3 Vitamin B6 | 11 |
| 1.3.4 Ginseng | 11 |
| 1.3.5 Ginkgo | 11 |
| 1.3.6 Hormonersatztherapie | 12 |
| 1.3.7 Arterielle Hypertonie | 12 |
| 1.3.8 Diabetes mellitus | 12 |
| 1.3.9 Hypercholesterinämie | 12 |
| 1.4 Verhaltensmodifikation: Training zur Beeinflussung altersabhängiger Veränderungen | 12 |
| 1.4.1 Kognitives Training | 13 |
| 1.4.2 Tierexperimentelle Daten zum Effekt eines körperlichen Trainings | 13 |
| 1.4.3 Humane Daten aus Interventionsstudien zum Effekt eines körperlichen Trainings | 14 |
| 1.5 Ziel der vorliegenden Studie | 16 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 17 |
| 2.1 Studiendesign | 17 |
| 2.2 Probanden | 17 |
| 2.2.1 Einschlusskriterien | 17 |
| 2.2.2 Ausschlusskriterien | 18 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.2.3 | Randomisierung | 18 |
| 2.3 | Interventionen | 18 |
| 2.3.1 | Intervention für alle Teilnehmer | 18 |
| 2.3.2 | Intervention Training..... | 19 |
| 2.3.3 | Intervention Kontrolle | 19 |
| 2.4 | Studienablauf | 19 |
| 2.5 | MRT-Untersuchung..... | 21 |
| 2.6 | Fazekas Score | 22 |
| 2.7 | Volumetrische Auswertung..... | 23 |
| 2.7.1 | Corpus callosum..... | 23 |
| 2.7.2 | Hippocampus | 24 |
| 2.8 | Primäre und sekundäre Zielparameter | 26 |
| 2.9 | Statistik..... | 26 |
| 3 | ERGEBNISSE | 27 |
| 3.1 | Probandenkollektiv | 27 |
| 3.2 | Primäre Zielparameter..... | 29 |
| 3.2.1 | Korrelation der volumetrischen Daten mit klinischen Parametern .. | 33 |
| 4 | DISKUSSION..... | 35 |
| 4.1 | Allgemeine Aspekte | 35 |
| 4.2 | Hirnaktivität-Studie | 37 |
| 4.3 | Limitationen der Studie..... | 39 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 40 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 41 |
| 7 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 48 |
| 8 | TABELLENVERZEICHNIS | 57 |
| 9 | LEBENS LAUF | 59 |
| 10 | DANKSAGUNG..... | 61 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------------------------|--|
| ANOVA | Analysis of Variance |
| ARIC-Studie | Arteriosclerosis Risk in Community-Studie |
| BDNF | Brain derived neurotrophic factor |
| BIA | Body-impedance Analyse |
| BMI | Body mass index |
| CANTAB | Cambridge neuropsychological test automated battery |
| CK | Creatininkinase |
| CK-MB | Creatininkinase-muscle brain type |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease |
| COWAT | Controlled word association test |
| CRT | Median correct latency |
| d.h. | Das heißt |
| DTI | Diffusions-Tensor-Imaging |
| DWI | Diffusion weighted imaging |
| FA | Fraktionale Anisotropie |
| FLAIR | Fluid attenuated inversion recovery |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FOSQ | Functional outcome of sleep questionnaire |
| GDS | Geriatric depression scale |
| HDL-Cholesterin | High-density lipoprotein - Cholesterin |
| LADIS-Studie | Leukaraiosis and Disability-Studie |
| LDL-Cholesterin | Low-density lipoprotein - Cholesterin |
| MoCA | Montreal cognitive assessment |
| MP-RAGE | Magnetization prepared rapid gradient echo |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| [mm ³] | Kubikmillimeter |
| NYHA | New York heart association |
| PAL | Paired association learning |
| SD | Standard deviation |
| SF36-körperliche Summenskala | Short form(36)-körperliche Summenskala |
| SF36-psychische Summenskala | Short form(36)-psychische Summenskala |
| Stabw. | Standardabweichung |
| SPPB | Short physical performance battery |
| SWI | Susceptibility-weighted imaging |
| TMT | Trail marking test |
| TNI | Troponin I |
| v.a. | vor allem |
| VLMT | Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| WHR | Waist hip ratio |
| WML | White matter lesions |
| X ² -Test | Chi-Quadrat Test |
| z.B. | zum Beispiel |

1 EINLEITUNG

1.1 Der ältere Mensch

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert den älteren Menschen ab einem Alter von 60 Jahren, im Gegensatz dazu wird in der Allgemeinbevölkerung der ältere Mensch mit einem Alter von 65 Jahren definiert.¹

Das statistische Bundesamt in Deutschland veröffentlichte zuletzt 2009 einen Bericht zur Bevölkerungsvorausberechnung. In diesem Bericht „Bevölkerung Deutschlands bis 2060“ heißt es, dass sich die Zahl der Personen ab 65 Jahren und älter von 20% im Jahre 2009 auf rund 34% im Jahre 2060 erhöhen wird und dass es doppelt so viele 70-Jährige geben wird, wie Kinder geboren werden.² Weiterhin wird sich die Lebenserwartung eines Menschen, der im Jahre 2060 geboren wird, um 7 – 8 Jahre verlängern gegenüber einem im Jahre 2009 geborenen Menschen.²

Alle diese Faktoren haben einen großen Einfluss auf die Struktur des Altersaufbaus der Bevölkerung und den demographischen Wandel der Gesellschaft.² So wird sich die Form der Bevölkerungspyramide vom Jahre 1910 durch zahlreiche soziale Faktoren, unter anderem durch die höhere Lebenserwartung und den Rückgang der Geburtenrate, über die „zerzauste Wassertanne“ aus dem Jahre 2009 bis hin zu einer annähernd urnenförmigen Bevölkerungsverteilung im Jahre 2060 ändern (siehe Abbildung 1).²

Auch im „*World Population Ageing Report*“ der Vereinten Nationen aus dem Jahre 2013 wird eine solche Entwicklung für nahezu alle relevanten Regionen der Welt beschrieben.³ Der Bericht führt auf, dass der weltweite Anteil der über 60-Jährigen von 9,2 % im Jahre 1990 auf 11,7 % im Jahre 2013 angestiegen ist.³ Weitere Prognosen lauten sogar, dass bis 2050 21,1 % der Weltbevölkerung 60 Jahre oder älter sein wird.³ Dies zeigt sich vor allem bei der Anzahl der älteren Menschen, diese soll sich von 841 Millionen im Jahre 2013 auf über 2 Billionen im Jahre 2050 mehr als verdoppeln³ und im Jahre 2050 werden etwa 19% der Bevölkerung über 80 Jahre alt sein.³ Laut einem Bericht des statistischen Bundesamtes entstehen ein Großteil der Gesundheitskosten jetzt schon durch das Patientengut mit einem Alter von 65 Jahren und älter.⁴ Mit der vorhergesagten Entwicklung der Bevölkerungsstruktur werden diese Kosten in Zukunft noch weiter steigen (siehe Abbildung 2).

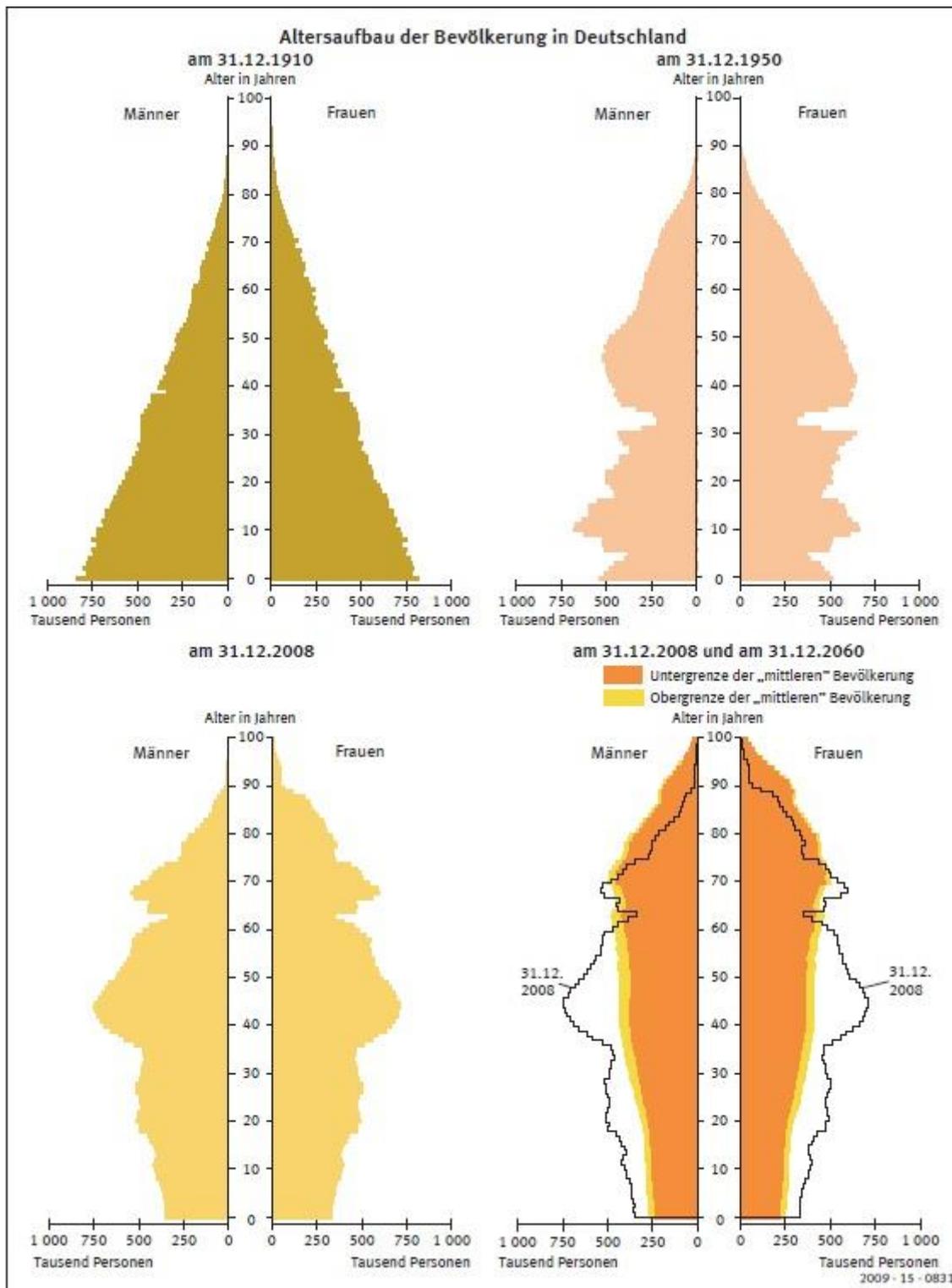


Abbildung 1 Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland 1910 - 2060²

2005 war in einer Erhebung des Mikrozensus 2009 jede vierte 75-jährige und ältere Person aktuell erkrankt oder unfallverletzt.⁴ Es zeigte sich auch, dass über 65-jährige deutlich häufiger im Krankenhaus behandelt werden müssen als jüngere Patienten.⁴ Daher stellt der demographische Wandel die Gesellschaft in Zukunft vor eine große Herausforderung in ökonomischer und medizinischer Sicht, welche durch geeignete Präventionsmaßnahmen bewältigt werden muss. In Ihrer Veröffentlichung „The role of

physical activity in healthy ageing“ 1998 hat die WHO bereits auf die Dringlichkeit der Förderung eines gesunden Alterns als ein zentrales Anliegen unserer Welt hingewiesen.⁵ Das Jahr 2012 ernannte die Europäische Union zum Jahr des aktiven Alterns und der Solidarität zwischen den Generationen mit dem Ziel, Entscheidungs- und Interessenträger auf allen Ebenen zu mobilisieren.

Krankheitskosten nach Geschlecht und Alter 2008

in %

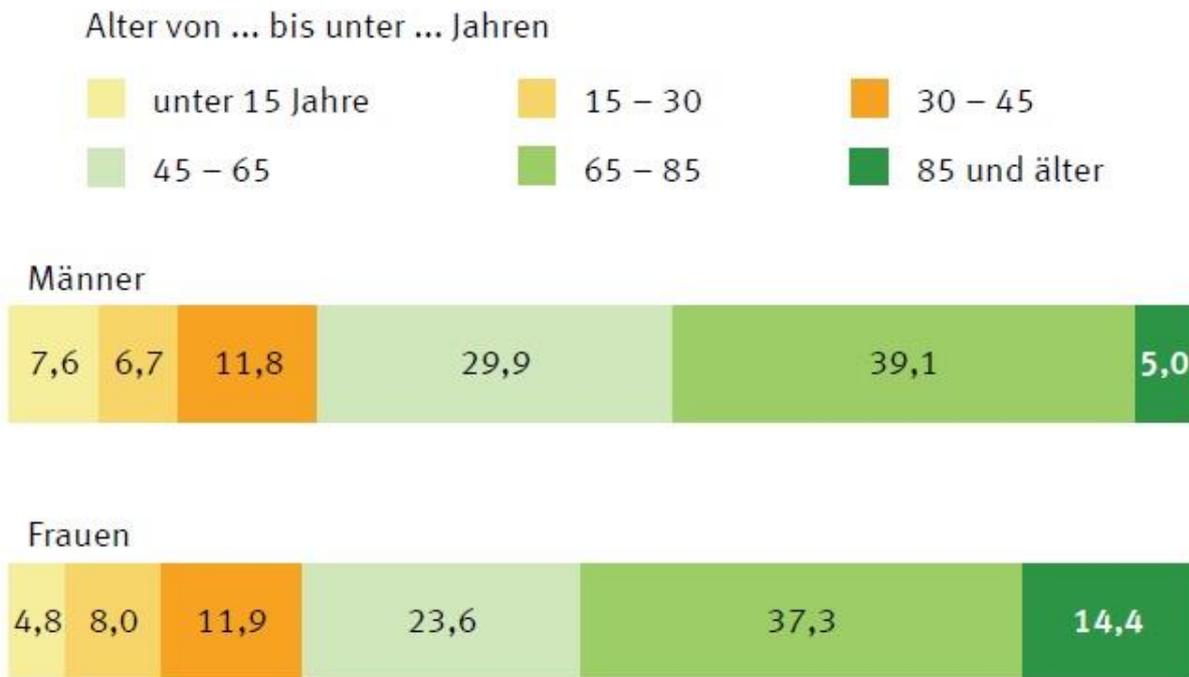


Abbildung 2 Krankheitskosten nach Geschlecht und Alter 2008⁴

1.2 Altersbedingte strukturelle, neurologische und kognitive Veränderungen

Um eine erfolgreiche Prävention der Gesundheit im Alter durchführen zu können, stellt sich zunächst die Frage nach dem normalen Alterungsprozess des menschlichen Körpers. Neben Veränderungen zum Beispiel am muskuloskeletalen System, stehen vor allem die kognitiven Leistungen im Mittelpunkt der Altersforschung. Im Laufe des Lebens zeigt das Gehirn kontinuierlich Veränderungen, dies bedeutet, dass bereits normales Altern mit strukturellen Änderungen verbunden ist.⁶

MRT-gestützte Studien können in vivo altersbedingte Veränderungen des menschlichen Gehirns aufzeigen.

Dabei konnte gezeigt werden, dass das Gehirn in der Kindheit an Volumen zunimmt, dann jedoch schon früh, ungefähr ab dem 13 Lebensjahr, einen gewissen Volumenabbau aufweist.

Es finden sich Hinweise für eine erneute Wachstumsphase oder zumindest für ein stabiles Plateau im jungen Erwachsenenalter. Im Alter von 35 Jahren setzt dann jedoch wieder ein Abbau von Hirnvolumen ein, der mit steigendem Alter zunimmt.⁷

Dies stimmt mit Ergebnissen aus Post-Mortem-Studien überein, welche eine starke Gewichtszunahme des Gehirnes zwischen einem Alter von 5 und 10 Jahren und eine moderate Zunahme in späteren Jugendjahren feststellten. Diese Studien fanden jedoch eine beginnende Abnahme des Gewichtes erst mit ungefähr 50 Jahren.⁸

Die übereinstimmenden Ergebnisse aller MRT-Studien waren, dass das Gehirn insgesamt an Volumen abnimmt und dass das Ventrikelsystem sich ausweitet. Die Verteilung der Veränderungen ist dabei jedoch sehr heterogen.^{6, 9} MRT-gestützte Studien wiesen einen jährlichen Verlust von 0,2 bis 0,5 % an Hirnvolumen für Erwachsene nach.^{6, 10} Insgesamt verliert ein Mensch ungefähr 14% seines Hirnvolumens bis zu einem Alter von 90 Jahren.⁷ Im Durchschnitt sind dies ungefähr 15% des zerebralen Kortex, sowie 25% der weißen Substanz.¹¹

Mit dem Alter nimmt die Dicke des Kortex ab. Dabei zeigt sich ein anterior-posteriorer Gradient, d.h. frontal und parietal ein größerer Volumenverlust, temporal sowie occipital dagegen ein geringerer.¹² Post-Mortem-Studien ergaben, dass sich dabei nicht die Anzahl der Neuronen verringert, sondern eher die Größe der Neuronen abnimmt, wobei die neokortikale Neuronen-Dichte gleich bleibt, sich aber gleichzeitig die dendritische Verzweigung der Neurone verringert.^{6, 8, 13, 14}

1.2.1 Die altersbedingten Veränderungen der weißen Substanz

Bis ungefähr zu einem Alter von 40-50 Jahren nimmt die weiße Substanz an Volumen zu, bevor es dann zu einem beschleunigten Abbau mit fortschreitendem Alter kommt.⁶ Das stellt einen umgekehrten U-förmigen Verlauf für das Volumen der weißen Substanz im Rahmen der Lebensentwicklung dar.¹⁵ Trotz des späteren Beginns des Abbaus zeigt die weiße Substanz eine stärkere Abnahme als die graue Substanz. Es zeigt sich auch, dass dieser Prozess vermehrt in den 4 Hirnlappen auftritt, als in den Basalganglien.¹⁵

Eine Form des Alterungsprozesses der weißen Substanz sind sogenannte "white matter lesions" (WML), sie stellen Veränderungen in der Mikrostruktur sowie der Faserintegrität dar.¹⁶ Das Entstehen solcher Läsionen wird durch arterielle Hypertonie, Arteriosklerose und Diabetes mellitus begünstigt.^{16, 17} White matter lesions finden sich vor allem im peri- und paraventrikulären Marklager, wobei sich hier eine Betonung frontal um die Seitenventrikelvorderhörner zeigt, in den Basalganglien, im Zentrum

semiovale, in der Corona radiata und in der Pons.¹⁸ Studien konnten nachweisen, dass diese Veränderungen nicht nur bei Patienten mit Alzheimer Demenz auftreten, sondern auch bei gesunden Menschen mit zunehmendem Alter vorkommen.¹⁹ In der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) stieg das Vorkommen von 88% mit 55 Jahren auf 92% mit 65 Jahren an. Die sogenannte CAMERA Studie zeigte eine Prävalenz von 42% bei 30 bis 40 Jährigen und von 70% bei 50 bis 65 Jährigen.¹⁷ Die LADIS-Studie ("Leukoaraiosis And Disability" - LADIS; 2001-2011) ergab, dass ein hoher Prozentsatz unabhängig lebender 65-jähriger Menschen bereits Veränderungen der weißen Hirnsubstanz aufweist, und dass diese mit Gangstörungen, Stürzen, kognitivem Abbau, sowie Depressionen und einer beschleunigten Entwicklung von Behinderung und Verlust der individuellen Selbstständigkeit und Unabhängigkeit einhergehen. Man nimmt an, dass diese WML zu einer Unterbrechung zerebraler Schaltkreise und einer dadurch resultierenden Funktionsstörung führen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Schäden durch degenerative Veränderungen von Hirngefäßen entstehen und somit von den gleichen Risikofaktoren abhängen, wie das kardiovaskuläre System.^{17, 20} Interessanterweise treten ARWMC häufiger bei älteren Frauen auf als bei Männern. Womöglich hängt dies mit dem Wegfall des schützenden Östrogens nach der Menopause zusammen. Studien haben mittlerweile gezeigt, dass Östrogen einen positiven Einfluss auf den zerebralen Blutfluss und die Synapsenbildung hat, sowie vor oxidativen Schäden und Neuronenatrophie schützt.¹⁹ Die Einführung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) hat neue Möglichkeiten in der Erforschung der weißen Substanz in vivo ermöglicht. Die DTI ist eine Weiterentwicklung der diffusions-gewichteten MRT-Bildgebung, die auf der richtungsabhängigen Darstellung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen basiert. Ein wesentlicher Parameter, der mit der DTI ermittelt wird, ist die fraktionale Anisotropie (FA) der Richtung der Diffusion.¹⁶ Da die freie Diffusion der Wassermoleküle in der weißen Substanz durch physikalische Barrieren wie die Axonscheide behindert wird, weist die Diffusion eine Anisotropie auf, d.h. sie besitzt eine parallele Orientierung zum Faserbündel.^{16, 21} Die FA beschreibt wie richtungsabhängig die Diffusion ist und gilt als Indikator für die Unversehrtheit eines Faserbündels. Die FA ist das in Studien am häufigsten verwendete Maß bei DTI-Analysen und kann bei Untersuchung der WM und axonaler Organisation u.a. durch Myelinisierung, Ausrichtung, Packdichte und Integrität neuronaler Fasertrakte beeinflusst werden. Mit dieser Technik können Veränderungen der weißen Substanz

schon festgestellt werden, bevor sie mit der herkömmlichen MRT abbildbar sind.^{16, 22, 23}

Durch Alterungsprozesse und damit auch Zunahme der Läsionen nimmt die FA ab.²⁴⁻²⁷ Die Zahl sowie Schwere der WML scheinen mit dem Maß an FA-Abfall zu korrelieren.²⁸ Mit dem Alter zeigen sich ein linearer Abfall der FA und ein nicht-linearer Anstieg des sogenannten mittleren Diffusionskoeffizienten, ebenso zeigt sich dabei ein anterior-posteriorer Gradient, ebenso in gewissem Maße ein superior-inferiorer Gradient.

1.2.2 Die Altersbedingten Veränderungen des Corpus callosum

Das Corpus callosum stellt den interhemisphärischen Hauptfasertrakt dar und spielt damit eine wichtige Rolle in der interhemisphärischen Integration und Kommunikation.²⁹ Für diese Struktur wurde mittels MRT-basierter Messung wurde eine Volumenabnahme von ungefähr 1% pro Jahr ermittelt. Makroskopisch sichtbare Ausdünnung des Corpus callosum ist eher durch eine Zunahme der zerebrospinalen Flüssigkeit, als durch einen Verlust an Fasern zu erklären.²² Ein vergleichbarer Gradient wie für die weiße Substanz im gesamten Gehirn, konnte wiederholt auch für das Corpus callosum nachgewiesen werden.

Die Fasern des Corpus callosum, wie auch anderer Projektionsfasern, erwiesen sich als weniger vulnerabel als z.B. Assoziationsfasern.^{22, 30, 31} Die LaDIS-Studiengruppe wies einen Zusammenhang zwischen einer Atrophie des Corpus callosum bei gesunden älteren Probanden mit WML und einer Beeinträchtigung in kognitiven, sowie motorischen Fähigkeiten nach.³² Außerdem zeigte sich bei Probanden mit subjektiven Gangschwierigkeiten ein signifikant kleinerer anteriorer Anteil des Corpus callosum.³³ Für die beiden am weitesten anterior gelegenen Anteile des Corpus callosum konnte eine altersabhängige FA-Minderung nachgewiesen werden.³⁴ Die Annahme der engen Verknüpfung zwischen mikrostruktureller Integrität des Corpus callosum und sekundär degenerativen Veränderungen der axonalen Fasern konnten Lee und Kollegen unterstützen, indem sie nachwiesen, dass frontale WML mit einer FA-Abnahme in korrespondierenden Corpus callosum-Anteilen einhergehen.³⁵ Hofer und Frahm identifizierten fünf Segmente des Corpus callosum, die in präfrontale, prämotorische und supplementär motorische, primär motorische, primär sensorische und parietale, temporale und okzipitale Anteile projizieren.³⁶ DTI- und Atrophie-Studien untersuchten das Schädigungsmuster dieser Corpus callosum-Anteile und wiesen vor allem Schäden in rostralen und dorsalen Anteilen des Corpus callosum, welche in

prämotorische Areale projizieren, nach.^{32, 35} Der mittlere Körper, der primär motorische Areale verbindet, erwies sich als weniger geschädigt. Das Schädigungsmuster, das sich daraus ergibt, deckt sich gut mit der typischen Verteilung von WML.

1.2.3 Die Altersbedingten Veränderungen der grauen Substanz

In Querschnittstudien wurde gezeigt, dass der Verlust an grauer Substanz im Kortex größer ist als in subkortikalen Strukturen. Leider weichen die Ergebnisse der Studien untereinander ab, sobald einzelne Strukturen miteinander verglichen werden, da es deutliche Unterschiede in der Untersuchungsqualität, der Probandenrekrutierung und Untersuchung, der Anzahl an Probanden und der statistischen Methoden gibt.⁶ Längsschnittstudien hingegen haben den Eindruck verstärkt, dass die meisten Hirnstrukturen im Alter an Volumen abnehmen, aber mit unterschiedlichen Raten und unterschiedlichen Verläufen.⁶⁻³⁷

Betrachtet man die unterschiedlichen kortikalen Strukturen und ihre Veränderungen über die Zeit zeigen sich verschiedene Verläufe. Eine positive Korrelation -das heißt, dass diese Struktur keinen linearen, sondern einen umgekehrten U-förmigen Verlauf des Volumens mit der Zeit aufzeigt -weisen unter anderem der Temporalpol, der Nucleus caudatus, der ventrale und der dorsolaterale präfrontale Kortex, die Inselrinde, der Hippocampus, der temporoparietale Kortex und der Lobus posterior des Kleinhirns auf. Diese Art von Verlauf deutet darauf hin, dass die Strukturen in früheren Jahren eine Phase des Aufbaus, dann eine stabile Phase, und dann im Alter einen jähen Abbau durchlaufen. Eine negative Korrelation, d.h. einen U-förmigen Verlauf, zeigen dagegen unter anderem der Gyrus cinguli, der Lobus anterior des Cerebellum und der orbitofrontale Kortex. Das wiederum bedeutet, dass diese Strukturen in früheren Jahren eine Phase des Abbaus, dann eine stabile Phase, und dann im Alter einen Aufbau durchlaufen.³⁸⁻⁴⁰

1.2.4 Die Altersbedingten Veränderungen des Hippocampus

Der Hippocampus stellt einen wesentlichen Bestandteil des Gedächtnisses dar. Er ist an der Übertragung von Inhalten von dem Kurz- ins Langzeitgedächtnis wesentlich beteiligt, sowie an episodischem, räumlichem und semantischem Gedächtnis.⁴¹⁻⁴⁴ Aufgrund seiner besonderen Rolle in der Entstehung der Alzheimer Erkrankung wurde in letzter Zeit ein großes Augenmerk auf die Veränderungen des Hippocampus auch im Rahmen des gesunden Alterns gelegt.⁴⁵

Wie bereits erwähnt, zeigt der Hippocampus im Laufe des Lebens bis zum Erwachsenenalter eine Zunahme an Volumen, um dann bis hin zum hohen Lebensalter einen umgekehrten U-förmigen Verlauf zu zeigen. Das heißt, dass der Hippocampus mit zunehmendem Alter einen beschleunigten Abbau aufweist.^{6, 37-40}

Längsschnittstudien berichten bei nicht-dementen Erwachsenen über 55 Jahren von einer ungefähren Atrophie-Rate von 1-2% jährlich für den Hippocampus (siehe Abbildung 3).^{46, 47}

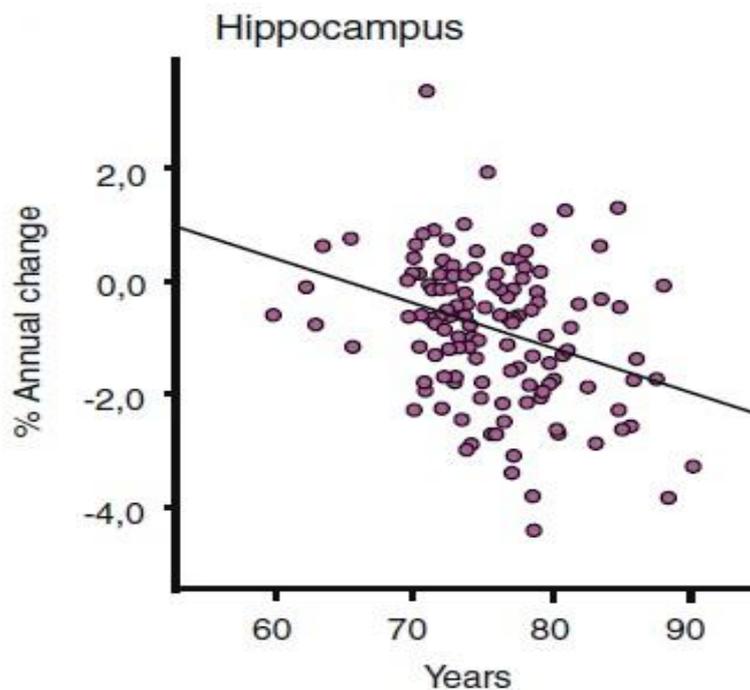


Abbildung 3 Jährliche Atrophierate des Hippocampus⁴⁸

Die Veränderungen bei einer Alzheimer Erkrankung hingegen sind weitaus drastischer. Jährliche Atrophie-Raten von 3-5% an hippocampalem Volumen bei Individuen mit einer leichten kognitiven Einschränkung und Alzheimer Demenz sind keine Seltenheit.⁴⁶

Viele Studien haben sich mit der Frage auseinandergesetzt, inwiefern das Volumen des Hippocampus mit einem erhaltenen Gedächtnis im Alter korreliert. In einer Meta-analyse zeigte sich jedoch, dass die Evidenz für einen positiven Zusammenhang über alle Studien zusammen schwach war.⁴⁹

1.2.5 Altersbedingte kognitive Veränderungen

Gesundes Altern ist verbunden mit Veränderungen in sensorischen, motorischen und in selektiven kognitiven Funktionen. Nicht alle Funktionen sind in gleichem Maß von Alterungsprozessen betroffen, so ist z.B. bekannt, dass das sogenannte deklarative

Gedächtnis, unterteilbar in episodisches Gedächtnis und semantisches Gedächtnis, unterschiedlich stark vom Alter beeinflusst wird. Das semantische Gedächtnis nimmt stark zwischen dem mittleren Lebensalter und dem frühen alten Lebensalter zu und bleibt bis zum hohen Alter stabil. Man nimmt an, dass das semantische Wissen über das gesamte Leben hinzunimmt und die Organisation, sowie assoziative Strukturen bis ins Alter stabil bleiben. Dagegen nimmt die Leistung des sogenannten episodischen Gedächtnisses mit zunehmendem Alter ab. Steigendes Alter ist assoziiert mit geringerer Leistung im Akquirieren und Erinnern von episodischen Daten, obwohl die Fähigkeit, die Daten zu nutzen, relativ wenig vom Alter beeinflusst wird. Vielmehr nimmt die Schnelligkeit der Datennutzung ab. Zusammenfassend kann man sagen, dass Alter mit einem starken negativen Einfluss auf Erinnerung, einem weniger starken Effekt auf Wiedererkennung und einem schwachen Einfluss auf die Schnelligkeit einhergeht und einen positiven Effekt auf das Wissen an sich aufweist.⁴⁸

50

Es ist gut durch Studien bewiesen, dass das Arbeitsgedächtnis mit dem Alter an Leistung abnimmt und es dadurch zu einer Leistungseinschränkung bei vielen alltäglichen Aktivitäten wie z.B. das Lösen von mathematischen Problemen oder dem Verständnis von geschriebenen Texten kommt.⁵¹

Andere Formen des Gedächtnisses sind im Alter wenig betroffen, wie z.B. das Primärgedächtnis, das prozedurale Gedächtnis, sowie das Priming.⁴⁸ Priming bezeichnet in der Psychologie die Beeinflussung der Verarbeitung (Kognition) eines Reizes dadurch, dass ein vorangegangener Reiz implizite Gedächtnisinhalte aktiviert hat.⁵²

Exekutive Funktionen dienen dazu, Handlungen zu planen und Ziel-orientiert ausführen zu können. Das Langzeitgedächtnis, sowie das Arbeitsgedächtnis hängen von diesen Funktionen ab, weil strategische Abläufe von Nöten sind, wenn eine Aufgabe ausgeführt werden soll. Studien konnten zeigen, dass nicht demente alte Menschen Schwierigkeiten hatten bei solchen Aufgaben, die Aufmerksamkeit und exekutive Fähigkeiten verlangten. Veränderungen in frontal-striatalen Netzwerken werden als Ursache für den Verlust an diesen Fähigkeiten gesehen.⁵³

1.3 Risikofaktor-Modifikation und nutritive Ansätze

Interessanterweise hat das Geschlecht keine einflussreiche Rolle auf den alterstypischen Verlauf des Gehirnes.⁴⁷ Coffey und Kollegen untersuchten in ihrer Studie 330 gesunde ältere Probanden und fanden, dass bis auf wenige Ausnahmen,

z.B. die Zunahme der peripheren zerebrospinalen Flüssigkeit, kein wesentlicher Unterschied im Alterungsprozess des Gehirns zwischen Männern und Frauen besteht.⁵⁴

Die Frage, welche Umstände oder Übungen das Altern positiv beeinflussen können, ist derzeit ebenfalls ein großes Forschungsthema. In der Cochrane Datenbank findet man unter dem Begriff "gesundes Altern" eine Vielzahl an Meta-Analysen.

1.3.1 Omega3-Fettsäuren

Eine Untersuchung vom Jahre 2012 ergab, dass sich kein nachweisbarer positiver Effekt von Omega3-Fettsäuren auf die Gedächtnisleistung im Alter zeigen ließ.⁵⁵

1.3.2 Folsäure mit/ohne Vitamin B12

Eine Cochrane Analyse von 2009 zu dem Thema Folsäure Supplementierung mit oder ohne Vitamin B12 ergab keine Beweise, die für die Supplementierung von Folsäure mit oder ohne Vitamin B12 sprechen.⁵⁶ In einer zum Zeitpunkt der Erstellung vorläufigen Studie konnte aber ein Vorteil für Alzheimer Patienten unter Acetylcholinesterasehemmer-Therapie im Sinne einer verbesserten Wirksamkeit dieser Therapie in Kombination mit einer Folsäure Supplementierung gezeigt werden.⁵⁶ Patienten mit hohen Homocystein-Werten schienen in einer anderen Studie von einer Langzeiteinnahme zu profitieren.⁵⁶

Für Wirksamkeit der Verabreichung von Vitamin B12 alleine konnte nach einer Cochrane Analyse ebenfalls aus dem Jahre 2009 ebenso kein Nachweis erbracht werden.⁵⁶

1.3.3 Vitamin B6

Vitamin B6 als Kurzzeittherapie erbrachte in der Analyse von 2008 keinen Nachweis für Wirksamkeit.⁵⁷

1.3.4 Ginseng

Für die weitverbreitete und beliebte Ginsengtherapie konnte bis jetzt kein überzeugender Nachweis für die Wirksamkeit erbracht werden.⁵⁸

1.3.5 Ginkgo

Für die beliebte Therapie mit Ginkgo ergab sich in der Cochrane Analyse aus dem Jahre 2002 kein Nachweis für die Wirksamkeit als präventives Medikament gegen den

kognitiven Abbau.⁵⁹ Zwischenzeitlich durchgeführte Studien konnten eine Wirksamkeit von Ginkgo bei der sogenannten mild cognitive impairment MCI nachweisen.⁶⁰

1.3.6 Hormonersatztherapie

In Hinblick auf den größeren Abbau an Hirnvolumen bei Frauen nach der Menopause im Vergleich zu Männern der gleichen Altersgruppe, wurden Untersuchungen zur Wirksamkeit von Hormonersatztherapien gegen den kognitiven Abbau durchgeführt.⁶¹ Obwohl eine kombinierte Hormontherapie bei Frauen einen nachweisbaren Effekt in verbalen Gedächtnistests und im figuralen Gedächtnis erbrachte, konnte eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2008 keinen Effekt von Hormonersatztherapien auf das Gedächtnis von Frauen nach der Menopause nachweisen.⁶¹

1.3.7 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie stellt einen wesentlichen Risikofaktor für WML dar. Trotzdem konnte eine Meta-Analyse keinen Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie im höheren Erwachsenenalter in Hinsicht auf eine gleichbleibende Gedächtnisleistung aufzeigen.⁶²

1.3.8 Diabetes mellitus

Neben der Hypertonie stellt der Diabetes mellitus Typ 2 einen weiteren wesentlichen Risikofaktor für WML dar. Ein Nutzen durch eine antidiabetische Therapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden.⁶³

1.3.9 Hypercholesterinämie

Den dritten großen vaskulären Risikofaktor stellt die Hypercholesterinämie dar. Die dafür gängige medikamentöse Therapie mit einem Statin wurde auf einen Langzeiteffekt in Bezug auf das Gedächtnis untersucht.⁶⁴ Bisher konnte kein positiver Effekt dieser Therapie für das Gedächtnis nachgewiesen werden.⁶⁴

1.4 Verhaltensmodifikation: Training zur Beeinflussung altersabhängiger Veränderungen

Entgegen der früher gültigen Annahme, dass im menschlichen Gehirn nach der Adoleszenz keine Neurogenese mehr stattfindet, konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass während der gesamten Lebensspanne funktionelle und strukturelle Anpassungen möglich sind.² Der Einfluss einer neu zu erlernenden Fähigkeit auf die neuronale Plastizität wurde in mehreren Studien, vorwiegend mit Voxel-based

Morphometry und DTI, nachgewiesen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch im Alter eine durch Erfahrung modifizierte Anpassung der Hirnfunktion möglich ist. Die dabei detektierten Muster sind jedoch sehr heterogen und reichen von einer Zu- oder Abnahme an grauer Substanz bis hin zu einer erhöhten oder verminderten Integrität der weißen Substanz.⁶⁵ Wie schon in Tierversuchen nachgewiesen, wird für aerobes Ausdauertraining bei gesunden älteren Probanden ein rein über die Aufgabenspezifische Verbesserung hinausgehender Effekt diskutiert. Insbesondere werden wie im Tierversuch eine vermehrte Expression des Wachstumsfaktors BDNF⁶⁶, eine Verbesserung der Gedächtnisfunktion⁶⁷, eine Hirnvolumenzunahme⁶⁸, vor allem in der Hippocampusformation⁶⁹ und eine verbesserte Konnektivität⁷⁰ erwartet.

1.4.1 Kognitives Training

1.4.2 Tierexperimentelle Daten zum Effekt eines körperlichen Trainings

Tierexperimentelle Studien haben bereits erwiesen, dass körperliche Aktivität zu einigen Veränderungen im Gehirn führt.⁷¹⁻⁷⁶ Ein Versuch, bei dem Ratten unterschiedlich anregenden Umwelteinflüssen ausgesetzt waren, konnte für die Gruppe, die einer sehr anregenden Umgebung ausgesetzt war eine Volumenzunahme des Kortex nachweisen.^{71, 77} Einzelne Regionen des Kortex waren schwerer und dicker bei Ratten, die einer komplexen Umwelt ausgesetzt waren.^{71, 77} Dabei wurden die Tiere in großen Käfigen mit einer Vielzahl an Trainingsobjekten gehalten, die jeden Tag entweder durch neue Gegenstände ersetzt wurden, oder neu positioniert wurden um ein Maximum an Lerneffekt zu erzielen.^{71, 77} Ein ähnlicher Versuchsaufbau zeigte, dass dadurch der altersabhängige Abbau an Hirnvolumen abgemildert werden konnte und es sogar zu einem Anstieg der Neuronenproliferation und einem bessern Überleben der Neuronen im Hippocampus kam.⁷¹ Biedermann et al. wiesen in einem Versuch eine Volumenzunahme des Hippocampus bei körperlich aktiven Mäusen nach.⁷⁸ Für diese Effekte wurden zwei Mechanismen als Ursache diskutiert: ein Überwiegen der Neurogenese in diesen Tieren gegenüber dem Zelltod und die stärkere Ausbildung von Synapsen in bestehenden Neuronen. Weitere Tierversuche konnten zeigen, dass die interneuronalen Verbindungen umso besser ausgebildet waren je mehr die Tiere einer komplexen Umwelt ausgesetzt waren.⁷¹ Zwei verschiedene Studiengruppen wiesen nach, dass eine anregende Umwelt bei Nagetieren eine Zunahme des Myelinisierungsgrades der subkortikalen weißen Substanz und des Corpus callosum bewirkt.^{71, 79, 80} Ratten, die regelmäßig viel im Laufrad laufen zeigen eine zunehmende

Zahl an Neuronen im Gyrus dentatus.^{71, 76} Der genaue Mechanismus der durch Training verstärkten Neubildung an Neuronen ist noch nicht vollständig geklärt, es gibt jedoch bereits einige Botenstoffe, die als Faktoren diskutiert werden. Der Botenstoff Serotonin zum Beispiel, wird durch körperliches Training vermehrt ausgeschüttet und es konnte nachgewiesen werden, dass dadurch die Proliferationsrate von Neuronen steigt.^{71, 81} Versuche mit Ratten und Mäusen, die eigenmotiviert in einem Laufrad gelaufen sind, konnten einen Anstieg des Brain derived neurotrophic factor, kurz BDNF, durch das Laufen nachweisen. BDNF unterstützt u.a. die Funktion und das Überleben vieler Neurone und schützt Neurone vermutlich vor freien Radikalen.^{74, 82-86} Der größte Anstieg war in Hirnregionen, wie dem Hippocampus zu beobachten.⁷⁴ BDNF unterstützt außerdem die Entwicklung neuer Synapsen und deren Plastizität⁷³ und die Bildung neuer Neurone.⁷⁶ All diese Effekte führen letzten Endes zu einem effektiveren und besser anpassungsfähigen Gehirn mit höherer neuronaler Plastizität, was mit einer verbesserten Lernleistung und einer besseren Performance in verschiedenen gedächtnisbasierten Aufgaben einhergeht.⁷⁶

Für Rhesusaffen konnte nachgewiesen werden, dass eine anregende Umgebung die mittlere sagittale Fläche des Corpus callosum wachsen lässt.⁸⁷ Ein zusätzlich nachgewiesener Effekt körperlichen Trainings ist die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese).⁸⁸ Die Gabe von Erythropoietin, kurz EPO, bei Nagetieren und Menschen führte zu besseren Leistungen in Gedächtnisaufgaben.^{71, 89} Als maßgeblicher Effekt wird eine Zunahme des zerebralen Blutflusses diskutiert. Weitere Versuche konnten nachweisen, dass körperliches Training zu einem Anstieg an BDNF und VEGF, vascular endothelial growth factor und FGF, fibroblast growth factor, führt, was wiederum den zerebralen Blutfluss erhöht.^{71, 74, 90, 91}

1.4.3 Humane Daten aus Interventionsstudien zum Effekt eines körperlichen Trainings

1.4.3.1 Hippocampus

Erickson et al. haben in vielen Studien zeigen können, dass körperliches Training mit einem Volumenerhalt und sogar einer Volumenzunahme des Hippocampus einhergeht.^{45, 69} Eine hohe körperliche Aktivität über einen Zeitraum von 9 Jahren ist assoziiert mit der Schonung von präfrontalen und temporalen Hirnregionen, was wiederum mit einem verminderten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen einhergeht.⁶⁹ Das Volumen des Hippocampus und der medialen temporalen Hirnabschnitte ist bei körperlich leistungsfähigen Erwachsenen

nachgewiesenermaßen größer.⁶⁹ Eine Volumenzunahme der Hippocampus konnte in mehreren Studien einen Zusammenhang mit einer besseren Leistung bei der Planung von Handlungen, einer besseren Leistung bei Aufgaben bezüglich des räumlichen Gedächtnisses, einer verbesserten Reaktionszeit, einem verbesserten Arbeitsgedächtnis und besseren Leistungen bei der exekutiven Kontrolle und Koordination zeigen.⁷¹ Körperliches Training führt zu einem erhöhten zerebralen Blutvolumen und einer verbesserten Durchblutung des Hippocampus.⁶⁹ Erickson et al. wiesen in einer Studie aus dem Jahre 2011 nach, dass körperliches Training den Volumenabbau des Hippocampus verlangsamen kann bzw. sogar zu einer Volumenzunahme des Hippocampus von bis zu 2 % führt.⁶⁹ Ähnlich zu den schon beschriebenen Tierversuchen konnte eine vermehrte Expression des Wachstumsfaktors BDNF bei Menschen nachgewiesen werden.⁶⁶ Diesem Faktor werden vor allem neuroprotektive Effekte zugeschrieben, jedoch auch die Möglichkeit der Entwicklung neuer Synapsen und deren Plastizität⁷³ und die Bildung neuer Neurone.⁷³ Die Studiendaten von Erickson et al. deuten darauf hin, dass die Volumenzunahme des Hippocampus nach körperlichem Training durch Zellproliferation oder durch eine erhöhte Dendritendichte erklärt werden kann. Jedoch sind wahrscheinlich eine verbesserte Vaskularisation und die Komplexität der synaptischen Verbindungen ein weiterer Faktor der zu dieser Volumenzunahme beiträgt.⁶⁹

1.4.3.2 Corpus callosum

Während es schon viele Studien bezüglich der Veränderungen der grauen Substanz und den makroskopischen Veränderungen des Gehirns durch körperliche Aktivität gab, ist die Erforschung der Veränderungen der weißen Substanz erst in letzter Zeit verstärkt worden. Colcombe et al. konnten 2006 in einer Studie nachweisen, dass körperliches Training die Volumenabnahme der weißen Substanz des Corpus callosum abschwächt.⁶⁸ Marks et al. führten 2010 eine Untersuchung bezüglich des Zusammenhanges zwischen körperlichem Training und der Integrität der weißen Substanz mittels DTI durch. Dabei wurde körperliche Aktivität als Spitzensauerstoffaufnahme VO₂ peak definiert und die FA in einer Region des Cingulum bei gesunden älteren Erwachsenen untersucht und es konnte ein positiver Zusammenhang aufgezeigt werden.⁹² Johnson et al. wiesen in ihrer Studie aus dem Jahre 2012 einen positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der FA des Corpus callosum sowie der Integrität der Corpus callosum nach.⁹³ Voss et al.

fanden 2013, dass körperliche Aktivität zu einer Änderung des mittleren FA-Wertes in den präfrontalen Regionen führt und damit zu einer verbesserten Integrität der weißen Substanz.⁹⁴ Tseng et al. konnten 2013 ebenfalls eine höhere FA in mehreren Fasertrakten bei Athleten und damit eine bessere motorische Leistung nachweisen.⁹⁵

1.5 Ziel der vorliegenden Studie

Diese Promotionsarbeit ist Teilprojekt der randomisierten, kontrollierten, Untersucher-verblindeten Interventionsstudie „HIRNaktivität“, welche aus Mitteln der UMM („Förderung der klinischen Forschung“) unterstützt wurde. Erste Ergebnisse dieses Projekts (Promotionsarbeit Christian Bähr) konnten zeigen, dass ein multimodales körperliches Training mit älteren Menschen gut durchführbar ist und schon nach kurzer Trainingszeit einen positiven Effekt auf das Wohlbefinden hat, der bei Fortführung des Trainings aufrechterhalten und gesteigert werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit körperliches Training die neurokognitive Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer verbessert und ob sich durch das Training eine strukturelle Veränderung im Hippocampus und Corpus callosum ergibt. Hierfür wurden Ergebnisse einer ausführlichen neuropsychologischen Testung sowie einer Volumetrie des Hippocampus und des Corpus callosum auf der Basis hochauflösender MRT-Messungen vor und nach Intervention verglichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die Genehmigung für die Studie wurde durch die Medizinische Ethikkommission 2 der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg erteilt (2011-251N-MA). Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Durchführung der Studie erfolgte in einem monozentrischen, kontrollierten, randomisierten, Untersucher-verblindeten Design.

2.2 Probanden

Die Anwerbung der Probanden erfolgte über Annoncen in den lokalen Tageszeitungen der Region, über Plakataushang und Verteilung von Flyern in Apotheken und Hausarztpraxen in Mannheim sowie über interne Emails und Anschreiben der ehemaligen Mitarbeiter durch die Öffentlichkeitsarbeit der UMM. Über die Homepage www.umm-training.uni-hd.de wurde Informationsmaterial zur Verfügung gestellt. Interessenten konnten per Email und Telefon Kontakt aufnehmen.

Vorauswahl: Mit insgesamt 131 Interessenten wurde ein telefonisches Screening-Gespräch geführt, bei dem wichtige Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt wurden. Falls danach weiterhin Interesse bestand, wurde ein Termin für eine Screening-Untersuchung in der Neurologischen Klinik der UMM vereinbart. Bei 94 Interessenten, die zu diesem Zeitpunkt ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung studienbedingter Untersuchungen erteilten, wurde eine Voruntersuchung durchgeführt. Diese beinhaltete eine ausführliche Anamnese mit Dokumentation der Risikofaktoren und Medikation, eine klinische und neurologische Untersuchung, den neuropsychologischen Screeningtest Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und eine kurze MRT-Untersuchung mit den Sequenzen DWI, FLAIR, T2* und MR-Angiographie. Danach erfolgte erneut eine Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

2.2.1 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählten: Alter \geq 60 Jahre; einwilligungsfähig; keine regelmäßige körperliche Aktivität vor Studienbeginn; Bereitschaft, über drei Monate dreimal wöchentlich an einem einstündigen aeroben Training teilzunehmen; Möglichkeit, zu den vorgesehenen Trainingszeiten (Montag, Mittwoch, Freitag 11 oder 16 Uhr) in eines der teilnehmenden Studios des Wellness- und Fitnessparks Pfitzenmeier (Mannheim-Neckarau, Schwetzingen, Heidelberg) zu kommen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten: Kontraindikationen gegen MRT-Untersuchung wie Herzschrittmacher, Metallimplantate, Klaustrophobie; neurologische oder psychiatrische Vorerkrankung mit funktioneller Beeinträchtigung; Diagnose einer Demenz oder kognitiven Beeinträchtigung; Malignom, anzunehmende Lebenserwartung < 12 Monate; klinisch signifikante Herzerkrankung, z.B. Herzinsuffizienz NYHA III / IV, Herzinfarkt sechs Wochen vor Einschluss, fehlende Sporttauglichkeit; klinisch signifikante Lungenerkrankung, z.B. COPD III / IV; geplante Operation während der Studiendauer; Seh- oder Hörstörung, die eine neuropsychologische Testung oder die fMRT-Untersuchung beeinflussen würden; Sprachbarriere; Einnahme von Antidementativa oder Neuroleptika; MoCA \leq 26; MRT-Nachweis einer intrakraniellen Blutung, eines kortikalen Infarkts, einer raumfordernden Läsion, einer hämodynamisch relevanten Gefäßpathologie oder von „white matter lesion mimics“.

2.2.3 Randomisierung

Es qualifizierten sich 71 Personen nach den Screening-Untersuchungen für einen Studieneinschluss. Diese wurden gruppenweise auf die verschiedenen Interventionsgruppen randomisiert. Präferenzen der Teilnehmer bezüglich Trainingsort sowie die präferierte Trainingszeit (11:00 Uhr oder 16:00 Uhr) wurden berücksichtigt. Bei geplanten Gruppengrößen von etwa 15 Personen entschieden sich elf Probanden für ein Training in Heidelberg, zehn für ein Training in Schwetzingen und neun für ein Training in Mannheim um 16:00 Uhr. Der Rest entschied sich für ein Training in Mannheim, teilweise mit Präferenz für 11:00 Uhr, teilweise ohne zeitliche Präferenz. Somit wurden fünf Gruppen zusammengestellt, eine in Heidelberg (11:00 Uhr), eine in Schwetzingen (11:00 Uhr), drei in Mannheim (davon zwei um 11:00 Uhr, eine um 16:00 Uhr). Die Gruppen MA1 (15 Probanden) und SCHW (zehn Probanden) wurden in Training, die Gruppen MA2 (15 Probanden), MA3 (18 Probanden) und HD (11 Probanden) in Kontrolle randomisiert.

2.3 Interventionen

2.3.1 Intervention für alle Teilnehmer

Im Sportstudio Pfitzenmeier in Schwetzingen wurde für alle Teilnehmer vor Beginn der Interventionen ein Informationsabend durchgeführt. Dabei wurden Hintergründe der

Studie und der Studienablauf präsentiert sowie Maßnahmen einer gesunden Lebensführung (Ernährungsreferat, Referat Bewegung im Alltag) erläutert.

2.3.2 Intervention Training

Unter Anleitung eines qualifizierten Trainers, erfolgte das Training dreimal wöchentlich (montags, mittwochs, freitags) über drei Monate als Gruppentraining in einem Pfitzenmeier-Sportstudio. Nach einem zehnminütigen Aufwärmprogramm wurden zu gleichen Anteilen Trainingsinhalte aus dem Spektrum Ausdauertraining, Muskeltraining, Koordinationstraining für 40 Minuten durchgeführt. Danach erfolgte ein Cool-Down mit Stretching von zehn Minuten. Ob das Training im aeroben Bereich erfolgte, kontrollierten die Teilnehmer selbst über eine von uns zur Verfügung gestellte Pulsuhr. Der aerobe Bereich eines jeden Teilnehmers wurde im Rahmen der ersten Untersuchung mittels Spiroergometrie ermittelt und durch einen Laktat-Test, der von einem Trainer im Sportstudio Pfitzenmeier durchgeführt wurde, bestätigt. Die Anwesenheit beim Training wurde von den Trainern protokolliert.

2.3.3 Intervention Kontrolle

In den ersten drei Monaten verhielten sich die Probanden der Kontrollgruppe wie zuvor, außerdem wurden sie angewiesen, in dieser Zeit keine sportliche Aktivität aufzunehmen. Es fanden keine regelmäßigen Treffen der Gruppen statt.

2.4 Studienablauf

Die Teilnehmer wurden jeweils vor und nach den Interventionsphasen zu Untersuchungsterminen einbestellt. Die Trainingsgruppe somit insgesamt zu zwei Terminen. Die Probanden der Kontrollgruppe führten im Anschluss an die dreimonatige Kontrollphase ebenfalls ein dreimonatiges Training durch und wurden daher insgesamt dreimal untersucht. Nach Abschluss der dreimonatigen Trainingsphase und somit dem Ende der randomisierten Studie wurde den Teilnehmern die Möglichkeit einer zwölfmonatigen Verlängerung des Trainings angeboten. Über die Ergebnisse der Verlängerungsphase wird in dieser Arbeit nicht berichtet. Siehe auch Flow-Chart in Abbildung 4.

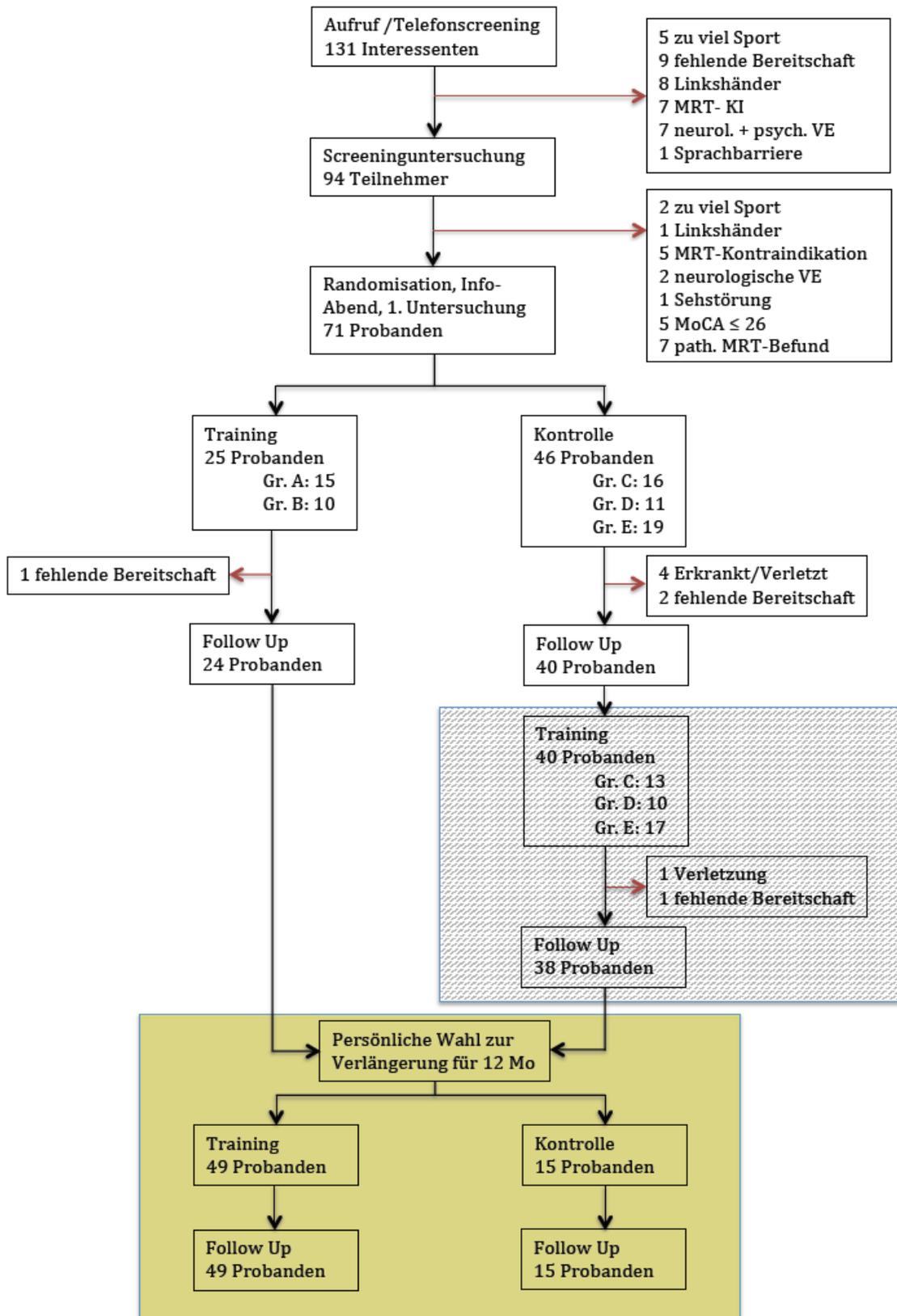


Abbildung 4 Studienablauf; Quelle: Promotionsarbeit Christian Bähr

Vor und nach den Interventionsphasen, wurden die Teilnehmer zur Untersuchung in die Universitätsklinik Mannheim eingeladen. Dazu wurden Sie angewiesen, am Untersuchungstag keinen Kaffee zu sich zu nehmen und nüchtern zum Termin zu erscheinen. Die nachfolgend aufgezählten Befunde wurden an diesem Tag erhoben und nahmen insgesamt etwa fünf bis sechs Stunden Zeit in Anspruch.

- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Formale Gang- und Gleichgewichtprüfung (Short physical performance battery, SPPB; Einbeinstandzeit; Ganggeschwindigkeit; Computerunterstützte Ganganalyse)
- Biometrische Daten: Körpergewicht, -größe; hieraus Berechnung des Body-Mass-Index BMI; Hüft- und Bauchumfang, hieraus Berechnung der Waist-Hip Ratio (WHR); beidseitige Handkraft mittels Manometer
- Neuropsychologische Testung mit Schwerpunkt auf Exekutivfunktionen und Gedächtnis: Wortflüssigkeit (Wortlisten / COWAT); geteilte Aufmerksamkeit (Trail-Making-Test, TMT Teile A+B); kognitive Flexibilität (Intra-Extradimensional Set Shift, IED aus der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB von Cambridge Cognition Ltd, Cambridge, UK); Arbeitsgedächtnis (Spatial Span, SSP, CANTAB); Aufmerksamkeit (Choice Reaction Time, CRT, CANTAB); visuelles Gedächtnis (Spatial Recognition Memory, SRM und Paired Association Learning, PAL, CANTAB); verbales Gedächtnis (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT)
- EKG
- Blutentnahme: kleines Blutbild, Nephro-Block, CK, CK-MB, TNI, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride
- Spiroergometrie
- Body-Impedance Analyse (BIA)
- Kernspintomographie (siehe Abschnitt 2.5)
- Fragebögen: Fragebogen zum Wohlbefinden, WHO-5 Wellbeing Index; Fragebogen zur Lebensqualität, Short-Form Gesundheitsfragebogen SF-36; Geriatrische Depressionsskala, GDS; Functional Outcome of Sleep Questionnaire, FOSQ; Ernährungsfragebogen, Nutri Well Check

2.5 MRT-Untersuchung

- Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla MR-Tomographen (Magnetom Sykra, Siemens, Erlangen) des Universitätsklinikums Mannheim

mit den strukturellen Sequenzen Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), Susceptibility-weighted imaging (SWI) und einem 3D-T1w-Datensatz Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE), einem Diffusions-Tensor Imaging (DTI) mit 30 Diffusionsrichtungen sowie funktionellen Aufnahmen (fMRT) mit den Paradigmen Aufmerksamkeit (0-back) und Arbeitsgedächtnis in zwei Schwierigkeitsstufen (1-back und 2-back) durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit werden nur die Ergebnisse der Auswertung der T1-gewichteten Volumendatensätze (MP-RAGE) Sequenzen (TR=1900ms, TE=2,13ms, flip angle=9°, FoV=240x240, matrix size=256x256, voxel size= 0,9x0,9x0,9 mm³, slice oversampling=16,7%, BW=230 Hz/px, parallel acquisition technique GRAPPA acceleration factor 2) berichtet.

2.6 Fazekas Score

Zur Quantifizierung der Veränderungen der weißen Substanz, der WML, wurde für jeden Patienten zu Beginn der Studie anhand der MRT-Untersuchung zum Zeitpunkt U1 der sogenannte Fazekas Score erhoben. Für diese Einteilung werden in der T2-Sequenz die Anzahl an vorhanden hyperintensiven Läsionen der weißen Substanz betrachtet. Die Läsionen werden dabei in periventricular hyperintensities PVH und deep white matter hyperintensities DWMH eingeteilt und in je 43 Schweregrade graduiert (siehe Abbildung 5).⁹⁶

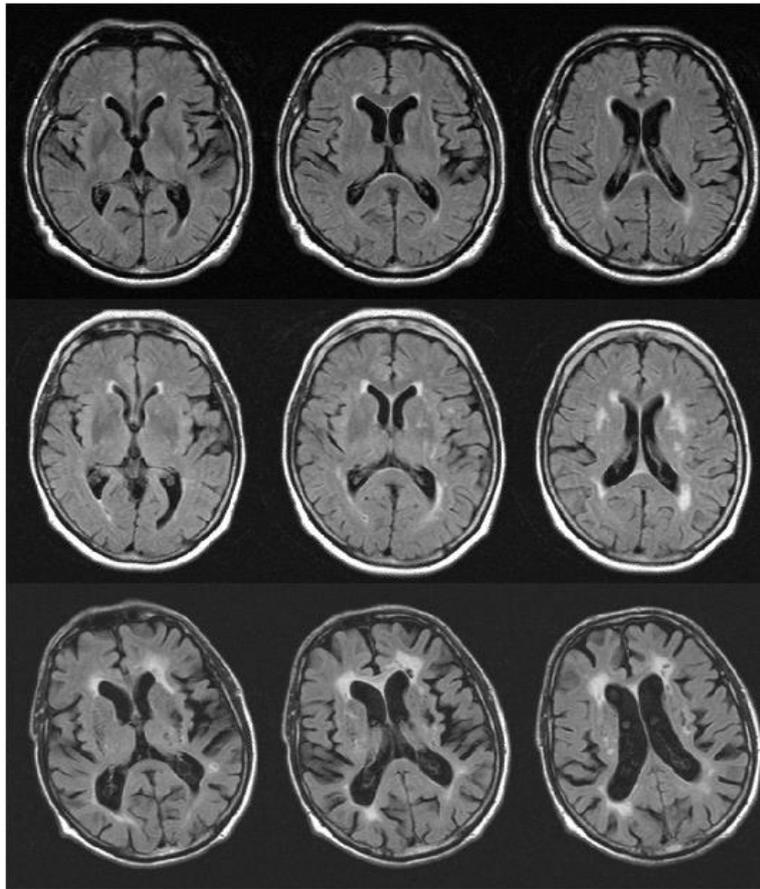


Abbildung 5 Beispiele für unterschiedliche Schweregrade von WML nach Fazekas von 1-3 (obere – mittlere – untere Reihe) Quelle: eigene Daten.

2.7 Volumetrische Auswertung

Die Bildauswertung erfolgte mit dem Programm FSL (FMRIB Software Library, des Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) in der Version 5.0.1. Das Programm ist unter einer Open-Source-Lizenz veröffentlicht und läuft unter dem Betriebssystem GNU/Linux. Die Segmentierung erfolgt mit dem Programm FIRST. Das Programm verwendet Formmodelle, die aus zuvor manuell segmentierten Bildern vom Center for Morphometric Analysis konstruiert wurden. Basierend auf den zuvor gelernten Modellen, analysiert FIRST lineare Kombinationen von verschiedenen Formmodellen nach der am wahrscheinlichsten vorliegenden Form anhand der gegebenen Intensitäten im gegebenen T1-Bild.

2.7.1 Corpus callosum

Es wurden zu den Untersuchungszeitpunkten U1, U2 und U3 Bilddatensätze der einzelnen Probanden erhoben. Zu Beginn verwendeten wird die FSL Version FSL_vm5.64, später im Verlauf der Bildbearbeitung fand ein Update auf die Version 6 statt. Wir führten zunächst eine Ausrichtung der Bildmatrix durch. Dafür wurde der Befehl „first_flirt_aladin_xxx“ (wobei xxx exemplarisch für den Dateinamen steht) in

das Terminal eingegeben und das Programm richtete automatisch die Matrix aus. Dieser Schritt wurde für alle Bilder an allen Untersuchungstagen durchgeführt. Mit dem Befehl „run_first_all -i xxx -o xxx -a xxx_to_std_sub.mat“ wurde für die Bildbearbeitung automatisch das zuvor ausgerichtete Bild verwendet und das Programm FSL führte eine automatisierte Segmentierung der einzelnen Hirnstrukturen der Probanden durch. Dieser Schritt wurde mit jedem Bild an jedem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Die Größenermittlung des Corpus callosum erfolgte anhand der zuvor segmentierten Bild-Datensätze. Es erfolgte zuerst eine Lagenormalisierung durch rigid body Registrierung mit dem MNI Template. Anschließend wurde anhand manueller Durchsicht der sagittalen Schichten der MRT-Bilder die mittlere sagittale Schicht identifiziert und anhand dieser eine weitere intensitätsbasierte halbautomatische Segmentierung des Corpus callosum durchgeführt. Mit dem Programm FSLview konnte dann die Voxel-Anzahl des Corpus callosum angezeigt werden, um daraus ein gemittelttes Volumen in mm^3 des Corpus callosum in 1 mm Dicke zu berechnen. Insgesamt wurde dies für alle Bilder an allen drei Untersuchungszeitpunkten durchgeführt.

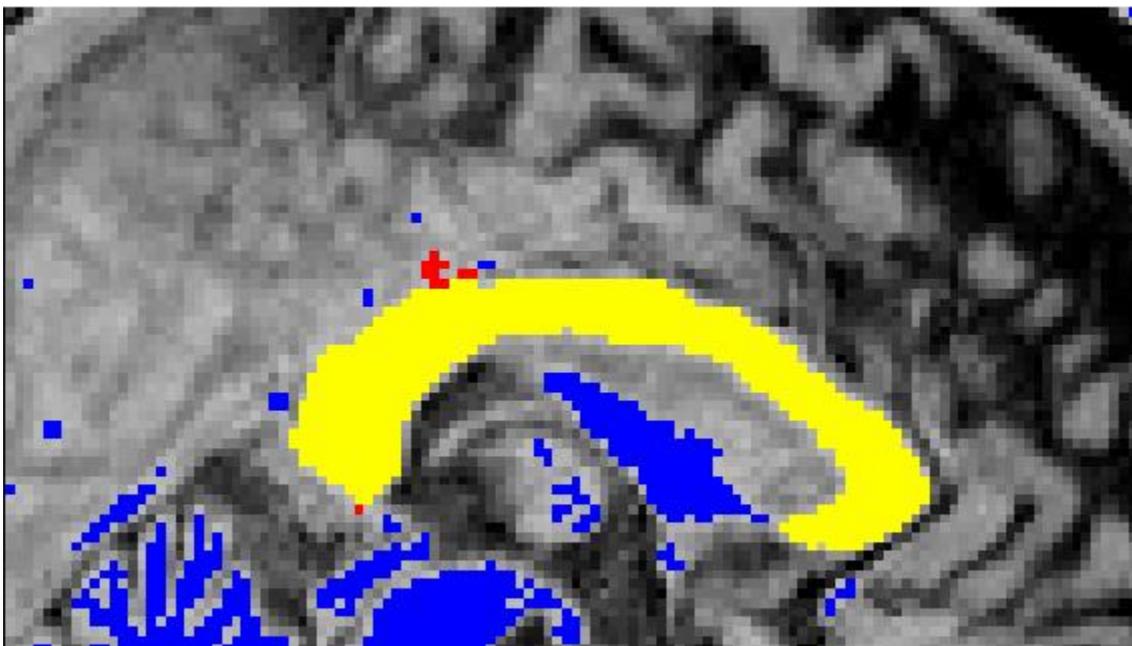


Abbildung 6 Segmentierung des Corpus callosum in der midsagittalen Schicht des MPRAGE Volumens. blau+gelb+rot: Kandidatenvoxel nach Schwellwertfilter; gelb+rot: vorläufige automatische Segmentierung des CC; rot: manuell korrigierte Fehlsegmentierung

2.7.2 Hippocampus

Mit dem Befehl „run_first_all -i xxx -o xxx -a xxx_to_std_sub.mat“ wurde für die Bildbearbeitung automatisch das zuvor ausgerichtete Bild verwendet und das

Programm FSL führte mit diesem eine automatisierte Segmentierung der einzelnen Hirnstrukturen der Probanden durch. Dieser Schritt wurde mit jedem Bild an jedem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Im Rahmen dieser Segmentierung markierte das Programm die einzelnen Subsegmente wie Amygdala, Hippocampus, Thalamus u.a. in jeweils zuvor zugeordneten Farben ein. Für links und rechts wurde jeweils die gleiche Farbe, jedoch in unterschiedlichen Helligkeiten verwendet. Also z.B. für den Hippocampus die Farbe Gelb, aber für den rechten Hippocampus ein helles Gelb und für den linken Hippocampus ein dunkles Gelb. Anhand des Unterprogrammes FSLview wurde das farblich kodierte segmentierte Gehirn angezeigt und in einer Ausgabe Tabelle wird die Voxel-Anzahl, sowie das Volumen in mm^3 jeder dieser einzelnen Strukturen angegeben. Alternativ kann man in das Eingabefenster auch den Befehl „fslstats xxx -l 16,5/52,5 -u 17,5/53,5 -v“ eingeben und es folgt eine Ausgabe der Voxel-Anzahl und anschließend der mm^3 im Fenster. Die Zahlen ergeben sich daher, dass der linke Hippocampus mit der Zahl 17 angegeben ist und der rechte Hippocampus mit der Zahl 53. Mit dem Befehl gibt man dem Programm die Anweisung zwischen dem Bereich 16,5-17,5 für den linken Hippocampus bzw. 52,5-53,5 für den rechten Hippocampus die Voxel-Anzahl, sowie die mm^3 anzugeben. So konnte man sich für alle drei Untersuchungstage für jeden einzelnen Probanden für jeweils den rechten und den linken Hippocampus die Voxel-Anzahl und das Volumen in mm^3 angeben lassen. Auf diesen Ergebnissen beruhen auch unsere weiteren statistischen Auswertungen.

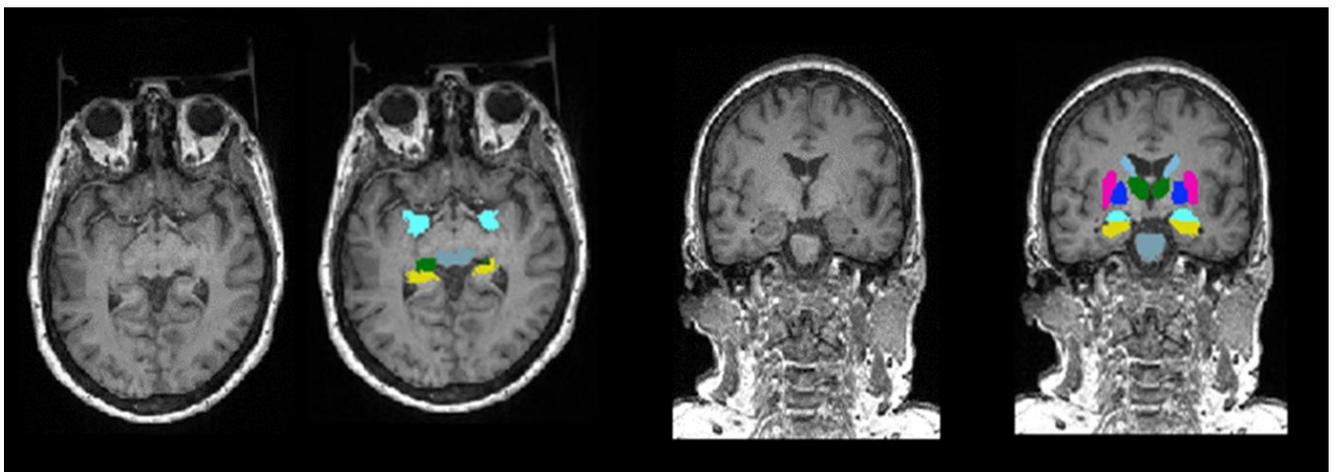


Abbildung 7 Beispiel für MP-RAGE ohne Segmente und mit Überlagerung der segmentierten Strukturen in axialer und koronarer Darstellung (gelb: Hippocampus, türkis: Mandelkern, hellblau: Ncl. Caudatus, dunkelblau: Globus pallidus, pink: Putamen, dunkelgrün: Thalamus, grau Hirnstamm)

2.8 Primäre und sekundäre Zielparameter

Die primären Zielparameter dieser Arbeit stellen die Größenveränderungen des Hippocampus rechts, des Hippocampus links, sowie des Corpus callosum zum Zeitpunkt U2 gegenüber U1 im Vergleich der Trainingsgruppe zur Kontrollgruppe dar. Sekundäre Zielparameter sind die Größenveränderungen des Hippocampus rechts, des Hippocampus links, sowie des Corpus callosum nach dem Training gegenüber vor dem Training bei Betrachtung aller Probanden.

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Predictive Analytics Software release 22.0 (PASW, SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Die Erstellung der Tabellen erfolgte mit Microsoft Office Excel 2013. Alle kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert („mean“) \pm Standardabweichung („standard deviation“, SD) und mit Spannweite („range“; Minimum-Maximum) angegeben. Alle kategorialen Variablen wurden in Prozent angegeben. Für die deskriptive Gruppen-Statistik wurden die demographischen Daten unter Verwendung von Mann-Whitney-U-Test, χ^2 -Test, Fisher's Exact Test oder Student's t-Test analysiert.

Zur Analyse der primären Zielparameter verwendeten wir eine ANOVA mit Messwiederholung. Dabei war der Innersubjektfaktor die Zeit, unser Maß der Trainingseffekt und der Zwischensubjektfaktor die Gruppenzugehörigkeit. Außerdem analysierten wir unsere Daten innerhalb der Gruppen mit einem t-Test für gepaarte Stichproben. Hinsichtlich der sekundären Zielparameter erfolgten die Analysen ebenfalls mittels t-Test für gepaarte Stichproben.

Abschließend wurde der Zusammenhang der ermittelten volumetrischen Daten mit den zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten erhobenen klinischen Daten mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten gemessen. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde mit $p < 0,05$ angenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Probandenkollektiv

In die Analyse gingen Daten von 63 Probanden im Alter von 60 bis 81 Jahren ein. Die Trainingsgruppe bestand aus 24 Probanden, davon waren 15 weiblich und 9 männlich. In die Kontrollgruppe wurden 39 Probanden eingeschlossen, hiervon waren 21 weiblich und 18 männlich. Das mittlere Alter der Probanden der Trainingsgruppe war 66,5 Jahre und das der Probanden der Kontrollgruppe 67,1 Jahre. Der älteste Proband war bei Trainingsbeginn 81 Jahre alt.

Diese und weitere demographische Charakteristika finden sich in Tabelle 1. Die Trainings- und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht in Bezug auf demographische Charakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Medikamente, Bildung, etc.). Außerdem wiesen die beiden Gruppen in den Ausgangswerten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zielparameter auf, siehe Tabelle 2.

Tabelle 1 Demographische Daten

| N=63 | Kontrolle | Training | Signifikanz | Test |
|--|---------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| Anzahl | 39 | 24 | | |
| Geschlecht weiblich (N) | 21 | 15 | 0,500 | X ² -Test |
| Alter (Mittelwert±Stabw.) | 67,1 ± 5,3 | 66,5 ± 4,8 | 0,652 | T-Test |
| BMI (Mittelwert±Stabw.) | 25,9 ± 4,4 | 25,8 ± 3,0 | 0,900 | T-Test |
| Art.Hypertonie (N) | 15 | 9 | 0,939 | X ² -Test |
| Diab.Mell. (N) | 3 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| Hyperlipidämie (N) | 9 | 4 | 0,750 | Fisher's Test |
| Nikotinabusus (N) | 7 | 1 | 0,141 | Fisher's Test |
| Vorhofflimmern (N) | 3 | 0 | 0,281 | Fisher's Test |
| Arteriosklerose (N) | 3 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| Malignom (N) | 9 | 4 | 0,750 | Fisher's Test |
| Depression (N) | 3 | 2 | 0,360 | Fisher's Test |
| ASS (N) | 6 | 3 | 1,000 | Fisher's Test |
| Marcumar (N) | 1 | 0 | 1,000 | Fisher's Test |
| RR-Medikation (N) | 12 | 7 | 0,893 | X ² -Test |
| Diab.Medikation (N) | 1 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| Statin (N) | 3 | 3 | 0,666 | Fisher's Test |
| Antidepressiva (N) | 1 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| PNP (N) | 3 | 2 | 1,000 | Fisher's Test |
| Schulbildung (Median, Range) | 3 (1-4) | 2 (1-4) | 0,093 | U-Test |
| MoCA (Median, Range) | 28 (26-30) | 28 (26-30) | 0,817 | U-Test |
| Fazekas (Median, Range) | 1 (0-3) | 1 (0-2) | 0,388 | U-Test |
| Manometrie max. in kPa (Mittelwert ±Stabw.) | 67,51 ± 21,1 | 66,83 ± 20,4 | 0,900 | T-Test |
| Ganggeschwindigkeit in m/s (Mittelwert±Stabw.) | 1,54 ± 0,23 | 1,48 ± 0,14 | 0,207 | T-Test |
| Einbeinstandzeit max. in sec (Mittelwert±Stabw.) | 26,7 ± 7,2 | 28,8 ± 4,2 | 0,204 | T-Test |
| CRT median correct latency (Mittelwert±Stabw.) | 340,9 ± 51,1 | 367,8 ± 62,3 | 0,068 | T-Test |
| SPPB gesamt (Median, Range) | 12 (10-12) | 12 (9-12) | 0,611 | U-Test |
| WHO5 wellbeing index (Median, Range) | 72 (20-100) | 66 (8-88) | 0,112 | U-Test |
| SF36-körpl. Summenskala (Median, Range) | 52,11 (41,35-70,82) | 54,69 (25,47-61,58) | 0,149 | U-Test |
| SF36-psych. Summenskala (Median, Range) | 52,54 (16,65-64,98) | 48,22 (14,44-59,99) | 0,099 | U-Test |
| FOSQ total (Median, Range) | 19,26 (9,84-20,00) | 17,47 (11,14-20,00) | 0,066 | U-Test |
| GDS score (Median, Range) | 1 (0-8) | 2,5 (0-13) | 0,137 | U-Test |

Tabelle 2 Ausgangswerte

| | Kontrolle | Training | Signifikanz | Test |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------|---------|
| Hippocampus links (Mittelwert ± Stabw.) | 3719 ± 394 mm ² | 3584 ± 371 mm ² | 0,185 | T- Test |
| Hippocampus rechts (Mittelwert ± Stabw.) | 3836 ± 441 mm ² | 3741 ± 351 mm ² | 0,375 | T- Test |
| Corpus Callosum (Mittelwert ± Stabw.) | 589 ± 88 mm ² | 585 ± 77 mm ² | 0,854 | T- Test |

3.2 Primäre Zielparameter

Es ließ sich für das Volumen des linken Hippocampus eine signifikante Interaktion Trainingseffekt x Zeit ($F(1,61) = 5,357$, $p = 0,024$) nachweisen (siehe Abbildung 7). Dabei ergab sich kein Gruppeneffekt ($p = 0,411$) und kein Zeiteffekt ($p = 0,945$).

Das mittlere Volumen des linken Hippocampus der ursprünglichen Trainingsgruppe nahm signifikant um 52mm^3 von 3584mm^3 auf 3636mm^3 zu ($t(df=23) = 2,305$; $p = 0,031$). In der Kontrollgruppe nahm das mittlere Volumen des linken Hippocampus nicht signifikant um 55mm^3 von 3719mm^3 auf 3664mm^3 ab ($t(df=38) = 1,648$; $p = 0,108$).

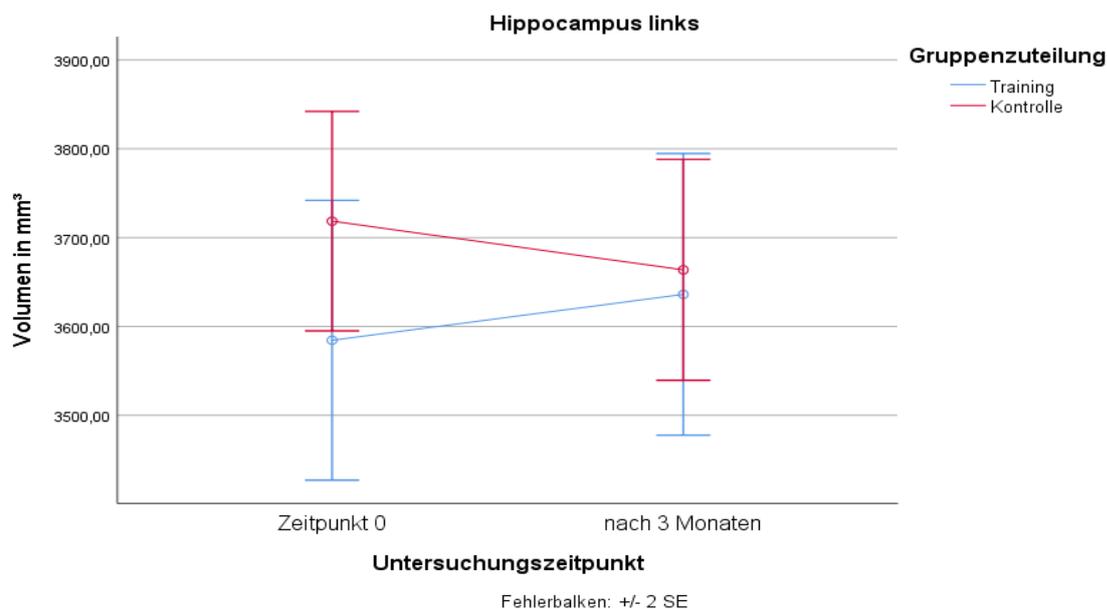


Abbildung 8 ANOVA Hippocampus links U1-U2

Für das Volumen des rechten Hippocampus ließ sich keine signifikante Interaktion Trainingseffekt x Zeit ($F(1,61) = 0,886$, $p = 0,350$), kein Gruppeneffekt ($p = 0,556$) oder Zeiteffekt nachweisen ($p = 0,953$).

Das mittlere Volumen des rechten Hippocampus der ursprünglichen Trainingsgruppe nahm nicht signifikant um 30mm^3 von 3741mm^3 auf 3771mm^3 zu ($t(df=23) = 0,866$, $p = 0,395$). In der Kontrollgruppe nahm das mittlere Volumen des rechten Hippocampus nicht signifikant um 35mm^3 von 3836mm^3 auf 3801mm^3 ($t(df=38) = 0,697$, $p = 0,490$).

Für die Querschnittsfläche des Corpus callosum ließ sich eine grenzwertige Interaktion Trainingseffekt x Zeit ($F(1,61) = 3,590$, $p = 0,0623$), kein Gruppeneffekt ($p = 0,928$) oder Zeiteffekt ($p = 0,214$) nachweisen.

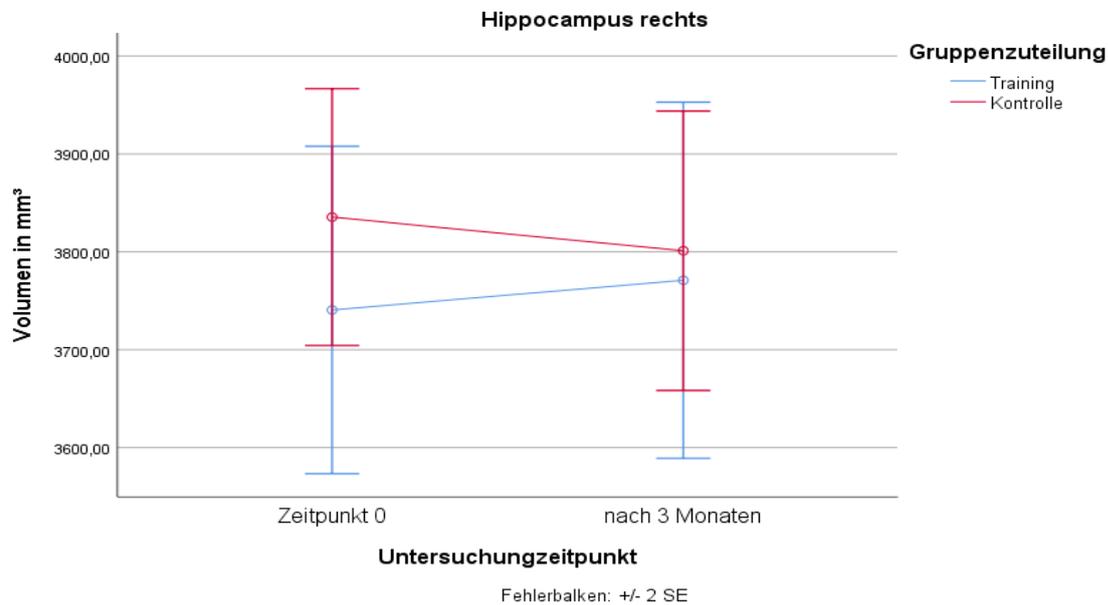


Abbildung 9 ANOVA Hippocampus rechts U1-U2

Die mittlere Querschnittsfläche des Corpus callosum der ursprünglichen Trainingsgruppe blieb von 585mm^2 auf 587mm^2 nahezu unverändert ($t(df=23) = 0,309$; $p = 0,760$). In der Kontrollgruppe nahm die mittlere Querschnittsfläche des Corpus callosum signifikant um 10mm^2 von 589mm^2 auf 579mm^2 ab ($t(df=38) = 3,410$; $p = 0,002$).

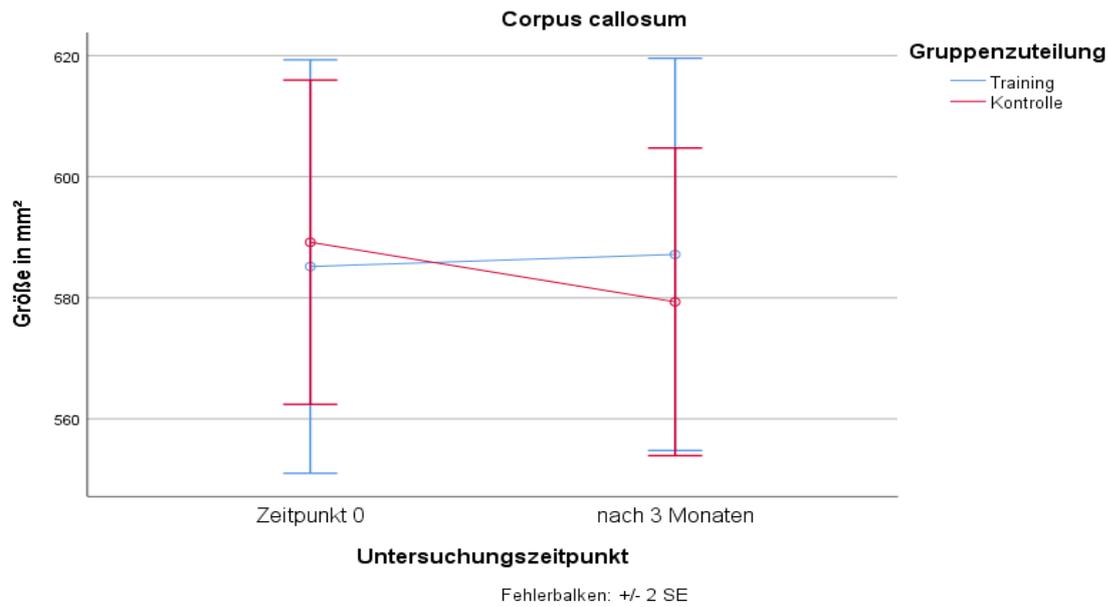


Abbildung 10 ANOVA Corpus callosum U1-U2

Tabelle 3 Zielparameter

| | vorher (mm ³ ±Stabw.) | nachher (mm ³ ±Stabw.) | Signifikanz | Test |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------|
| Hippocampus links Training | 3584mm ³ ± 371,0 | 3636mm ³ ± 396,6 | 0,031 | T-Test |
| Hippocampus links Kontrolle | 3719mm ³ ± 394,3 | 3664mm ³ ± 383,1 | 0,108 | T-Test |
| Hippocampus rechts Training | 3741mm ³ ± 350,9 | 3771mm ³ ± 353,1 | 0,395 | T-Test |
| Hippocampus rechts Kontrolle | 3836mm ³ ± 441,4 | 3801mm ³ ± 493,3 | 0,490 | T-Test |
| Corpus callosum Training | 585mm ³ ± 76,5 | 587mm ³ ± 67,6 | 0,760 | T-Test |
| Corpus callosum Kontrolle | 589mm ³ ± 87,7 | 579mm ³ ± 85,7 | 0,002 | T-Test |

Das mittlere Volumen des linken Hippocampus aller Studienteilnehmer nahm signifikant um 52mm³ von 3629mm³ vor dem Training auf 3681mm³ nach dem Training zu ($t(df=62) = -2,007$; $p=0,049$).

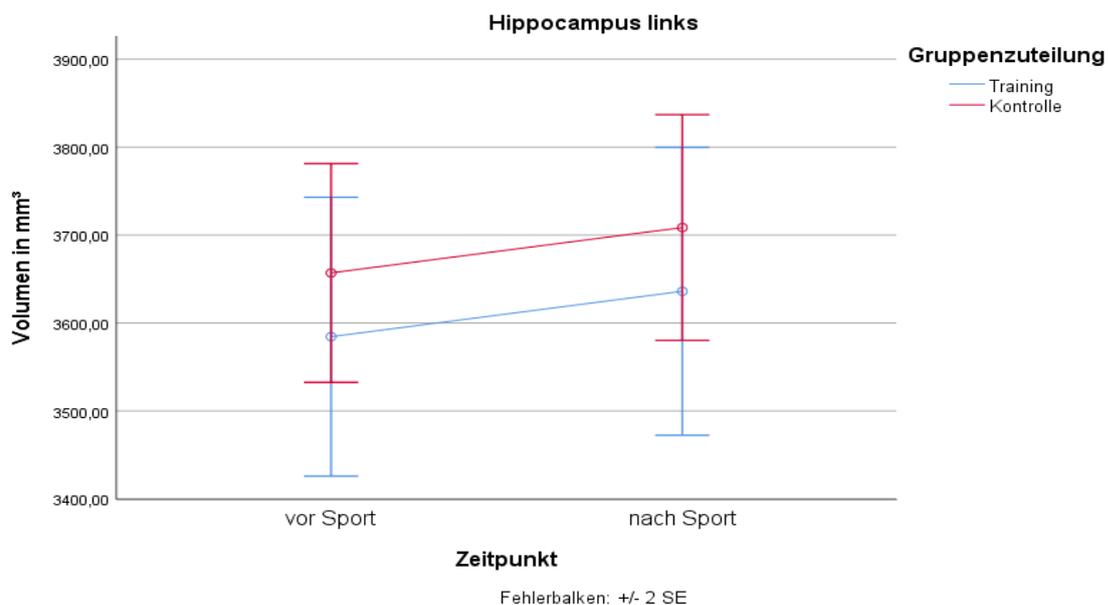


Abbildung 11 ANOVA Hippocampus links vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer

Das mittlere Volumen des rechten Hippocampus aller Studienteilnehmer nahm nicht signifikant um 25mm^3 von 3778mm^3 vor dem Training auf 3803mm^3 nach dem Training zu ($t(\text{df}=62) = -0,742$; $p=0,461$).

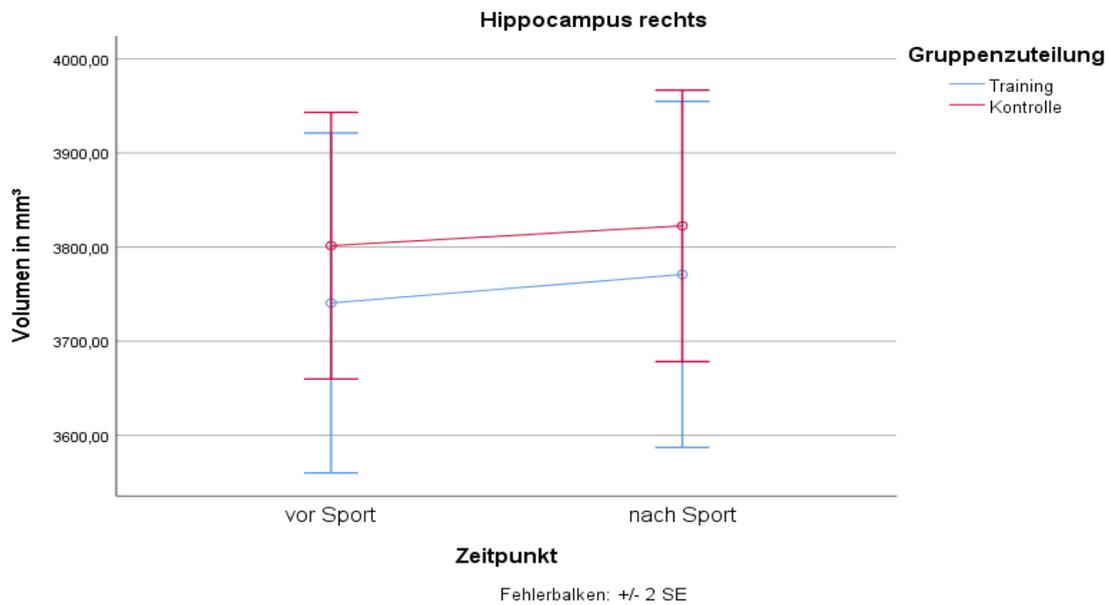


Abbildung 12 ANOVA Hippocampus rechts vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer

Die mittlere Querschnittsfläche des Corpus callosum aller Studienteilnehmer nahm nicht signifikant um 4mm^2 von 581mm^2 vor dem Training auf 585mm^2 nach dem Training zu ($t(\text{df}=62) = -1,294$; $p=0,200$).

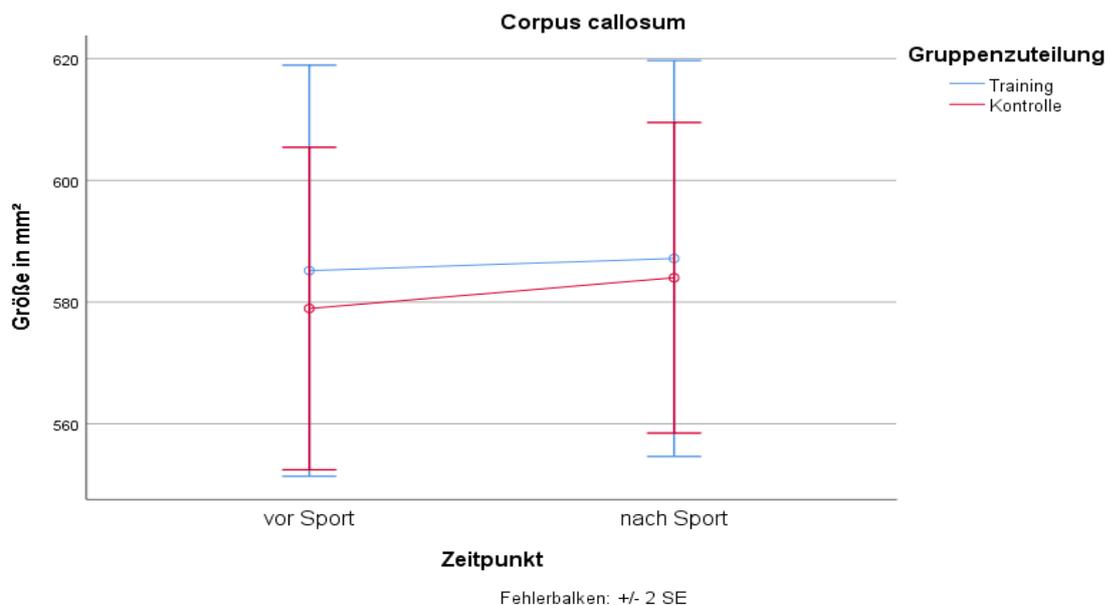


Abbildung 13 ANOVA Corpus callosum vor und nach Training für alle Studienteilnehmer

3.2.1 Korrelation der volumetrischen Daten mit klinischen Parametern

Die Hippocampusvolumina rechts und links aller Probanden zu Zeitpunkt U1 korrelieren positiv miteinander ($r=0,665$; $p<0,001$).

Ebenso besteht eine positive Korrelation bezüglich der Volumina des rechten Hippocampus von Zeitpunkt U1 und Zeitpunkt U2 ($r=0,809$; $p<0,001$) und der Volumina des linken Hippocampus ($r=0,887$; $p<0,001$).

Die Größe des Corpus callosum von Zeitpunkt U1 korreliert positiv mit der Größe von Zeitpunkt U2 ($r=0,955$; $p<0,001$).

Es lässt sich keine Korrelation zwischen dem rechten oder dem linken Hippocampus jeweils zum Zeitpunkt U1 oder U2 mit dem Corpus callosum entsprechend zum Zeitpunkt U1 oder U2 feststellen. Dies ist als Indiz zu werten, dass das Training auf verschiedene Systeme einwirkt.

Das Volumen des linken Hippocampus zum Zeitpunkt U1 korreliert negativ mit Arteriosklerose ($r= -0,254$; $p=0,044$).

Das Alter korreliert negativ mit der Größe des Corpus callosum zum Zeitpunkt U1 ($r= -0,375$; $p=0,002$) und auch zum Zeitpunkt U2 ($r= -0,294$; $p=0,019$).

Der Fazekas Score korreliert negativ mit der Größe des Corpus callosum zum Zeitpunkt 1 ($r= -0,341$; $p=0,006$). Passend dazu korrelieren die Arteriosklerose ($r= -0,279$; $p=0,027$), sowie die Einnahme von ASS ($r= -0,316$; $p=0,012$) negativ mit der Corpus callosum Größe.

Die Einbeinstandzeit korreliert positiv mit der Größe des Corpus callosum ($r=0,308$; $p=0,014$). Das Ergebnis des SPPB korreliert ebenfalls positiv mit dem Corpus callosum ($r= 0,332$; $p=0,008$).

Der rechte Hippocampus vor dem Training korreliert signifikant positiv mit dem linken Hippocampus vor dem Training ($r=0,702$; $p<0,001$). Ebenso korrelieren die beiden Hippocampi nach dem Training mit einander signifikant positiv ($r=0,691$; $p<0,001$). Dieses Ergebnis zeigt, dass die Werte für den rechten und den linken Hippocampus plausibel zusammenhängen. Die Ganggeschwindigkeit vor dem Training korreliert positiv mit den Volumina von rechten ($r=0,257$; $p=0,042$) und linken Hippocampus ($r=0,275$; $p=0,029$).

Das Corpus callosum vor dem Training korreliert signifikant mit der Größe des Corpus callosum nach dem Training ($r=0,957$; $p<0,001$).

Die Größe des Corpus callosum vor dem Training korreliert signifikant negativ mit dem Alter zum Zeitpunkt U1 ($r = -0,347$; $p = 0,005$), d.h. je älter ein Patient ist, umso kleiner ist sein Corpus callosum.

Die Einbeinstandzeit vor dem Training korreliert schwach signifikant mit der Größe des Corpus callosum vor dem Training ($r = 0,288$; $p = 0,022$). Das Volumen des Corpus callosum vor dem Training korreliert positiv mit der SPPB ($r = 0,300$; $p = 0,017$). Die Größe des Corpus callosum vor dem Training korreliert negativ mit dem Fazekas Score ($r = -0,308$; $p = 0,014$) und die Größe nach dem Training ($r = -0,292$; $p = 0,020$) auch. Dazu passend, korreliert die Einnahme von ASS negativ mit der Größe des Corpus callosum vor dem Training ($r = -0,310$; $p = 0,013$).

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeine Aspekte

Eine zunehmende Einschränkung von körperlichen und kognitiven Funktionen gehört zu den Veränderungen, die mit zunehmendem Alter einhergehen.⁹⁷ Aufgrund der weiterhin ansteigenden Alterserwartung in Industrieländern, konzentriert sich die Forschung zunehmend auf Alterungsprozesse im menschlichen Gehirn und dessen funktionelle Relevanz.⁹⁷ Durch die bildgebenden Verfahren, vor allem durch die Kernspintomographie, konnte großer Fortschritt in diesen Forschungsbereichen erreicht werden.⁹⁷ Bei gesunden Probanden konnte über einen Zeitraum von 60 Jahren nachgewiesen werden, dass in fast allen Fasertrakten der weißen Substanz mikrostrukturelle Veränderungen stattfinden und es zu einem signifikanten Volumenabbau des Corpus callosum kommt.⁹⁸ Längsschnittstudien mit nicht-dementen älteren Probanden zeigten, dass jährlich eine Volumenabnahme des Hippocampus von 1-2% stattfindet.^{46, 47}

Um diesen Substanzverlust und dem damit verbundenen Funktionsverlust entgegenzuwirken, wurden verschiedene Ansätze entwickelt. Für keinen der untersuchten Nahrungsergänzungsmittel wie z.B. Omega-3-Fettsäuren, Ginseng, oder Folsäure mit oder ohne Vitamin B12 konnten eindeutig positive Effekte für die kognitive Gesundheit im Alter nachgewiesen werden. Ein weiterer großer Forschungsansatz beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich körperliche Betätigung positiv auf die strukturellen und funktionellen Alterungsprozesse des Gehirns auswirken.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass regelmäßige sportliche Aktivität den im Alter zunehmenden Funktionsverlust verlangsamen und die allgemeine Gesundheit dieser Altersgruppe fördern kann.⁹⁹ Dieser positive Einfluss konnte bei der Messung der Muskelmasse, der Muskelkraft, der arteriellen Gefäß-Compliance, des Energie-Stoffwechsels, der kardiovaskulären Fitness und der kognitiven Funktionen nachgewiesen werden.^{100, 101}

Ältere Querschnittstudien zeigten bereits, dass körperlich aktive Senioren körperlich nicht-aktive Senioren in kognitiver Funktion übertrafen.^{102, 103} Hierbei wurde körperliche Aktivität via Fragebögen ermittelt und in 3 Kategorien eingeteilt (geringe, moderate, hohe körperliche Aktivität).¹⁰⁴ Die Ergebnisse von Längsschnittstudien hingegen wiesen zum Teil unterschiedliche Ergebnisse auf.^{99, 102} Mehrere Längsschnittstudien

zeigten einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, kardiovaskulärer Gesundheit und kognitiver Funktion, jedoch fanden andere Studien keinen Zusammenhang zwischen trainierten und untrainierten Probanden.^{99, 102} Colcombe und Kramer führten eine Meta-Analyse von Studien aus dem Jahre 1966 bis 2001 durch und fanden, dass trainierende ältere Erwachsene eine deutlichere Verbesserung ihrer kognitiven Funktion aufwiesen als eine nicht aktive Kontrollgruppe.¹⁰² Dabei zeigten sie eine Verbesserung vielerlei kognitiver Eigenschaften. Interessanterweise waren in dieser Analyse die Verbesserungen am größten bei der Exekutivkontrolle, welche vor allem in den frontalen Hirnabschnitten bewerkstelligt wird.¹⁰² In einer anderen Studie wies Colcombe nach, dass körperliches Training zu weniger Verlust an grauer Substanz im Frontallappen, Parietallappen und im Temporallappen führte und auch zu weniger Verlust an weißer Substanz in den anterioren und posterioren Fasertrakten.¹⁰² Barnes et al. führten 2013 ebenfalls eine Studie zu der Frage durch, ob körperliche Aktivität zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion führt. Dabei beobachteten Sie über einen Zeitraum von 12 Wochen jeweils eine sportlich aktive Gruppe und eine aktive Kontrollgruppe, welche innerhalb des Zeitraumes Lehr-DVDs zu den Themen Kunst, Geschichte und Wissenschaft ansahen. Nach 12 Wochen zeigt sich eine Verbesserung der kognitiven Funktion beider Gruppen, was nahelegt, dass das Maß an Aktivität entscheidend ist und nicht die Art der Aktivität.¹⁰⁵

Colcombe et al. wiesen mit Ihrer Studie eine Zunahme des Hirnvolumens durch aerobes Training nach.⁶⁸ Mittels fMRI konnten Sie eine aufgabenspezifische Zunahme der Durchblutung in den präfrontalen und parietalen Hirnabschnitten durch aerobe Fitness nachweisen, was als Korrelat für eine verbesserte Hirnplastizität angesehen wird.¹⁰⁶ Die genauen histologischen Veränderungen im Gehirn des Menschen sind dabei, im Gegensatz zu Tieren, noch nicht vollständig erforscht.¹⁰⁶ Eine andere Studie fand einen positiven Zusammenhang zwischen aerobem Training und der mittels fMRI gemessenen Faservernetzung innerhalb des Gehirnes.⁷⁰ Erickson et al. konnten zeigen, dass aerobes Training zu einer Größenzunahme des Hippocampus führt.⁶⁹ Dazu passend wies die Studiengruppe um Burdette eine Verbesserung der hippocampalen Blutversorgung nach und eine damit verbundene verbesserte Gedächtnisleistung.^{41, 70}

Fabre et al. zeigten neben vielen weiteren Studien, dass aerobes Training eine Verbesserung der kognitiven bewirkt.¹⁰⁷ Über einen Zeitraum von zwei Monaten wurden 3 verschiedene, geistig gesunde Interventionsgruppen (eine körperlich aktive Gruppe, eine geistig aktive Gruppe und eine Gruppe, die beides kombinierte)

beobachtet und ihre kognitive Funktion anhand des Wechsler memory scale geprüft. Nach zwei Monaten Training zeigte sich eine Verbesserung der Ergebnisse des Wechsler memory scale, wobei die Gruppe, die beide Arten der Intervention betrieb, die größte Verbesserung im Testergebnis zeigte.¹⁰⁷

Herting et al. zeigten, dass aerobes Training mit einer guten Konnektivität der weißen Substanz, dargestellt durch die FA bei jungen Männern assoziiert ist.¹⁰⁸ Scholz et al. ließen eine Gruppe Probanden 6 Wochen lang ein Jonglier-Training absolvieren und wiesen damit eine Verbesserung in der Integrität und Kohärenz der weißen Fasertrakte in der FA auf.¹⁰⁹

4.2 Hirnaktivität-Studie

In der vorgelegten Studie wurden gesunde ältere männliche und weibliche Probanden vor und nach drei monatigem Training mit einer Kontrollgruppe aus gleichaltrigen nicht sportlich aktiven Probanden bezüglich der Hippocampus-Größe und der Größe des Corpus callosum verglichen. Die beiden Gruppen wiesen keinerlei signifikante Unterschiede in der Prävalenz von demographischen Charakteristika auf und sind somit als gleichwertig zu betrachten.

Unsere Ergebnisse passen zu den bisherigen Ergebnissen von Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen aerobem Training und Größenzunahme des Hippocampus, sowie dem Zusammenhang zwischen aerobem Training und der Größe des Corpus callosum beschäftigt haben. Wir konnten zeigen, dass der linke Hippocampus nach 3 Monaten aeroben Trainings signifikant größer ist und in der Kontrollgruppe kleiner ist. Für den rechten Hippocampus zeigte sich ein ähnlicher Verlauf, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Trainingsgruppe war weiterhin eine Größenzunahme des Corpus callosum im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen, wohingegen sich in der Kontrollgruppe eine signifikante Größenabnahme des Corpus callosum innerhalb der 3 Monaten Beobachtungszeit fand.

Somit zeigt sich, dass körperliches Training den Volumenabbau des Hippocampus verlangsamen kann und sogar zu einer Volumenzunahme des linken Hippocampus und des Corpus callosum führt.

Betrachtet man nun die Zusammenhänge zwischen demographischen Daten und unseren Zielgrößen, so ergeben sich für den Hippocampus wenige Einflüsse der demographischen Charakteristika. Einzig die Arteriosklerose scheint sich negativ auf die Größe des linken Hippocampus auszuüben. Für das Corpus callosum hingegen

ergeben sich gleich mehrere Zusammenhänge. Das Alter eines Probanden beeinflusst die Größe des Corpus callosum, im dem Sinne, dass mit zunehmendem Alter kleinere Querschnittsflächen zu finden sind. Der Risikofaktor Arteriosklerose übt sich negativ auf das Volumen des Corpus callosum aus, damit zusammenhängend ist dieser Effekt auch bei der Einnahme von ASS zu beobachten. Ebenfalls passend hierzu ist, dass das Ausmaß der Veränderungen der weißen Substanz gemessen mit dem Fazekas Scores negativ mit der Größe des Corpus callosum korreliert. Je größer aber das Volumen des Corpus callosum war, umso besser war das Ergebnis der Einbeinstandzeit und das Ergebnis der SPPB.

Zwischen den Testergebnissen zu den Zeitpunkten U1 und U2 und der Größe des Hippocampus ergab sich kein Zusammenhang.

Anschließend an den Untersuchungszeitpunkt U2 betrieb die Kontrollgruppe ebenfalls eine 3 monatige Trainingsphase. Nach diesen 3 Monaten körperlicher Aktivität der ursprünglich nicht körperlich aktiven Kontrollgruppe zeigte sich kongruent zu den Ergebnissen der ursprünglichen Trainingsgruppe eine Größenzunahme des Hippocampus beidseits, wobei auch hier nur die Größenzunahme des linken Hippocampus statistisch signifikant war. Ein gleichartiges Ergebnis konnte für das Corpus callosum erzielt werden. Auch hier zeigte sich nach 3 Monaten Training eine Größenzunahme des Corpus callosum.

Kombiniert man nun beide Ergebnisse zum Zeitpunkt jeweils vor dem Training und nach dem Training, so lassen sich für eine größere Gruppe Ergebnisse erzeugen. Hierbei zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Größe der Hippocampi und der Ganggeschwindigkeit. Weitere Zusammenhänge der Testergebnisse konnten für das Volumen des Hippocampus nicht gefunden werden. Das Alter zeigte wieder einen negativen Zusammenhang mit der Größe des Corpus callosum. Die Einbeinstandzeit war wieder umso besser je größer das Volumen des Corpus callosum war und ebenfalls war das Ergebnis der SPPB wieder besser je größer das Corpus callosum war. Für den Fazekas Score ließ sich wieder ein negativer Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Scores und der Größe des Corpus callosum nachweisen. Passend dazu wies die Einnahme von ASS diesmal lediglich einen negativen Zusammenhang mit dem Volumen des Corpus callosum auf. Ein ähnliches Ergebnis für die Arteriosklerose ließ sich diesmal nicht nachweisen.

4.3 Limitationen der Studie

Die größte Limitation der Studie stellt der Beobachtungszeitraum von 3 Monaten dar. Ein längerer Beobachtungszeitraum hätte die Signifikanz der Untersuchungsergebnisse erhöhen können. Im Vorfeld der Studie wurde durch eine Power-Analyse die notwendige Anzahl an Probanden ermittelt, hier zeigte sich, dass die hier gewählte Anzahl an Probanden ausreichend war. Dennoch könnte eine noch größere Anzahl an Probanden klarere Ergebnisse liefern.

Die Bildqualität der MRT-Bilder stellt eine weitere Limitation dar. Bei einigen Bildern kam es durch Aktivität der Patienten zu Bewegungsartefakten, welche die Bildqualität entsprechend einschränkte. Ebenso sind Patienten mit Herzschrittmachern und eventuellen metallischen Implantaten im Körper oder Kopf von vorne herein aus der Studie ausgeschlossen, d.h. es kann keine vollständig reale Population im Probandenkollektiv dargestellt werden. Das FSL-Programm ist auch eine zusätzliche Limitation. Die Genauigkeit der Volumenerfassung durch die automatisierte Segmentierung der einzelnen Hirnstrukturen variierte von Bild zu Bild. Bei manueller Durchsicht nach erfolgter Segmentierung wurde dies sichtbar. Selbst bei ein und demselben Patienten variierte bei den Untersuchungszeitpunkten die Qualität des Analyseergebnisses. Diese Probleme sind für die automatisierten Segmentierungsprogramme bekannt, andererseits erfordert eine manuelle Segmentierung ein hohes Maß an anatomischer Kenntnis auf MRT-Bildern und zusätzlich erheblich mehr Zeit.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung und dem damit verbundenen demographischen Wandel ist gesundes Altern mit einer gut erhaltenen kognitiven Funktion immer wichtiger. Zahlreiche Studien an Tieren konnten bis zum heutigen Datum bereits zeigen, dass körperliches Training den normalen Abbau an Hirnsubstanz verlangsamen bis sogar zum Teil umkehren kann. Dabei stehen vor allem die Hirnstrukturen im Augenmerk, die für die kognitive Leistungsfähigkeit notwendig sind, wie dem Hippocampus und dem Corpus callosum. Nach den vielversprechenden Ergebnissen aus diesen Tierstudien wird aktuell noch die Wirkung von körperlichem Training auf das menschliche Gehirn und auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersucht. Bis jetzt konnten Studien bereits zeigen, dass körperliches Training zu einer Volumenzunahme des Hippocampus und auch des Corpus callosum führt. Eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit konnte ebenfalls schon in zahlreichen Studien belegt werden. Diese Arbeit zeigt konform zu den bereits existierenden Daten, dass körperliches Training zu einer signifikanten Volumenzunahme des linken Hippocampus führt. Für den rechten Hippocampus konnte nur eine nicht signifikante Volumenzunahme bzw. ein verlangsamerter Abbau gezeigt werden. Wiederum eine signifikante Volumenzunahme konnte für das Corpus callosum belegt werden. Diese Arbeit verdeutlicht, wie wichtig körperliche Aktivität auch im Alter ist, um den natürlichen Abbau an Hirnvolumen mit den dadurch verbundenen kognitiven Einbußen zu verlangsamen bzw. umzukehren und somit im Alter die Autonomie zu erhalten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Wehling, M: *Arzneitherapie für Ältere*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2011.
2. Bundesamt, S: Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2009 ed. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden Gruppe ID, Pressestelle, Gruppe VIA, „Demografische Modellrechnungen“ 2009.
3. United Nations, DoEaSA, Population Division: World Population Ageing 2013. 2013 pp 114.
4. Bundesamt, S: Gesundheit im Alter. 2012.
5. Heikkinen, R-L: The role of physical activity in healthy ageing. World health organisation, 1998 pp 24p.
6. Fjell, AM, Walhovd, KB: Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the neurosciences*, 21: 187-221, 2010.
7. Hedman, AM, van Haren, NE, Schnack, HG, Kahn, RS, Hulshoff Pol, HE: Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*, 33: 1987-2002, 2012.
8. Sowell, ER, Thompson, PM, Toga, AW: Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 10: 372-392, 2004.
9. Jernigan, TL, Archibald, SL, Berhow, MT, Sowell, ER, Foster, DS, Hesselink, JR: Cerebral structure on MRI, Part I: Localization of age-related changes. *Biological psychiatry*, 29: 55-67, 1991.
10. Fotenos, AF, Mintun, MA, Snyder, AZ, Morris, JC, Buckner, RL: Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of neurology*, 65: 113-120, 2008.
11. Colcombe, SJ, Erickson, KI, Raz, N, Webb, AG, Cohen, NJ, McAuley, E, Kramer, AF: Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58: 176-180, 2003.
12. Thambisetty, M, Wan, J, Carass, A, An, Y, Prince, JL, Resnick, SM: Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *NeuroImage*, 52: 1215-1223, 2010.
13. Terry, RD, DeTeresa, R, Hansen, LA: Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Annals of neurology*, 21: 530-539, 1987.
14. Peters, A: The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *Journal of neurocytology*, 31: 581-593, 2002.
15. Jernigan, TL, Archibald, SL, Fennema-Notestine, C, Gamst, AC, Stout, JC, Bonner, J, Hesselink, JR: Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of aging*, 22: 581-594, 2001.
16. Schuster, L, Essig, M, Schroder, J: [Normal aging and imaging correlations]. *Der Radiologe*, 51: 266-272, 2011.
17. Launer, LJ: Epidemiology of white matter lesions. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*, 15: 365-367, 2004.
18. Mantyla, R, Erkinjuntti, T, Salonen, O, Aronen, HJ, Peltonen, T, Pohjasvaara, T, Standertskjold-Nordenstam, CG: Variable agreement between visual rating

- scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke*, 28: 1614-1623, 1997.
19. de Leeuw, FE, de Groot, JC, Achten, E, Oudkerk, M, Ramos, LM, Heijboer, R, Hofman, A, Jolles, J, van Gijn, J, Breteler, MM: Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70: 9-14, 2001.
 20. Raz, N, Rodrigue, KM: Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30: 730-748, 2006.
 21. Bendlin, BB, Fitzgerald, ME, Ries, ML, Xu, G, Kastman, EK, Thiel, BW, Rowley, HA, Lazar, M, Alexander, AL, Johnson, SC: White matter in aging and cognition: a cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Developmental neuropsychology*, 35: 257-277, 2010.
 22. Sullivan, EV, Rohlfing, T, Pfefferbaum, A: Longitudinal study of callosal microstructure in the normal adult aging brain using quantitative DTI fiber tracking. *Developmental neuropsychology*, 35: 233-256, 2010.
 23. Moseley, M: Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR in biomedicine*, 15: 553-560, 2002.
 24. Song, SK, Sun, SW, Ju, WK, Lin, SJ, Cross, AH, Neufeld, AH: Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, 20: 1714-1722, 2003.
 25. Song, SK, Sun, SW, Ramsbottom, MJ, Chang, C, Russell, J, Cross, AH: Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, 17: 1429-1436, 2002.
 26. Salat, DH, Tuch, DS, Hevelone, ND, Fischl, B, Corkin, S, Rosas, HD, Dale, AM: Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1064: 37-49, 2005.
 27. Abe, O, Aoki, S, Hayashi, N, Yamada, H, Kunimatsu, A, Mori, H, Yoshikawa, T, Okubo, T, Ohtomo, K: Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of aging*, 23: 433-441, 2002.
 28. Vernooij, MW, de Groot, M, van der Lugt, A, Ikram, MA, Krestin, GP, Hofman, A, Niessen, WJ, Breteler, MM: White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *NeuroImage*, 43: 470-477, 2008.
 29. Zhao, YY, Shi, XY, Qiu, X, Lu, W, Yang, S, Li, C, Chen, L, Zhang, L, Cheng, GH, Tang, Y: Enriched environment increases the myelinated nerve fibers of aged rat corpus callosum. *Anatomical record*, 295: 999-1005, 2012.
 30. Stadlbauer, A, Salomonowitz, E, Strunk, G, Hammen, T, Ganslandt, O: Quantitative diffusion tensor fiber tracking of age-related changes in the limbic system. *European radiology*, 18: 130-137, 2008.
 31. Stadlbauer, A, Salomonowitz, E, Strunk, G, Hammen, T, Ganslandt, O: Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor imaging and quantitative fiber tracking. *Radiology*, 247: 179-188, 2008.
 32. Ryberg, C, Rostrup, E, Stegmann, MB, Barkhof, F, Scheltens, P, van Straaten, EC, Fazekas, F, Schmidt, R, Ferro, JM, Baezner, H, Erkinjuntti, T, Jokinen, H, Wahlund, LO, O'Brien, J, Basile, AM, Pantoni, L, Inzitari, D, Waldemar, G, group, Ls: Clinical significance of corpus callosum atrophy in a mixed elderly population. *Neurobiology of aging*, 28: 955-963, 2007.
 33. Moretti, M, Carlucci, G, Di Carlo, A, Fonda, C, Prieto, M, Mugnai, S, Bracco, L, Piccini, C, Pracucci, G, Inzitari, D: Corpus callosum atrophy is associated with gait disorders in patients with leukoaraiosis. *Neurological sciences : official*

- journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26: 61-66, 2005.
34. Sullivan, EV, Adalsteinsson, E, Pfefferbaum, A: Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking. *Cerebral cortex*, 16: 1030-1039, 2006.
 35. Lee, DY, Fletcher, E, Martinez, O, Zozulya, N, Kim, J, Tran, J, Buonocore, M, Carmichael, O, DeCarli, C: Vascular and degenerative processes differentially affect regional interhemispheric connections in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Stroke*, 41: 1791-1797, 2010.
 36. Hofer, S, Frahm, J: Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 32: 989-994, 2006.
 37. Ostby, Y, Tamnes, CK, Fjell, AM, Westlye, LT, Due-Tønnessen, P, Walhovd, KB: Heterogeneity in subcortical brain development: A structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29: 11772-11782, 2009.
 38. Taki, Y, Thyreau, B, Kinomura, S, Sato, K, Goto, R, Wu, K, Kawashima, R, Fukuda, H: A longitudinal study of age- and gender-related annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Human brain mapping*, 2012.
 39. Grieve, SM, Clark, CR, Williams, LM, Peduto, AJ, Gordon, E: Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human brain mapping*, 25: 391-401, 2005.
 40. Fjell, AM, Walhovd, KB, Fennema-Notestine, C, McEvoy, LK, Hagler, DJ, Holland, D, Brewer, JB, Dale, AM: One-year brain atrophy evident in healthy aging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29: 15223-15231, 2009.
 41. Heo, S, Prakash, RS, Voss, MW, Erickson, KI, Ouyang, C, Sutton, BP, Kramer, AF: Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging. *Brain research*, 1315: 119-127, 2010.
 42. Ziegler, DA, Piguet, O, Salat, DH, Prince, K, Connally, E, Corkin, S: Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness. *Neurobiology of aging*, 31: 1912-1926, 2010.
 43. Szabo, AN, McAuley, E, Erickson, KI, Voss, M, Prakash, RS, Mailey, EL, Wojcicki, TR, White, SM, Gothe, N, Olson, EA, Kramer, AF: Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. *Neuropsychology*, 25: 545-553, 2011.
 44. Kramer, JH, Mungas, D, Reed, BR, Wetzell, ME, Burnett, MM, Miller, BL, Weiner, MW, Chui, HC: Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, 21: 412-418, 2007.
 45. Erickson, KI, Prakash, RS, Voss, MW, Chaddock, L, Hu, L, Morris, KS, White, SM, Wojcicki, TR, McAuley, E, Kramer, AF: Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19: 1030-1039, 2009.
 46. Erickson, KI, Miller, DL, Roecklein, KA: The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 18: 82-97, 2012.
 47. Raz, N, Lindenberger, U, Rodrigue, KM, Kennedy, KM, Head, D, Williamson, A, Dahle, C, Gerstorf, D, Acker, JD: Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, 15: 1676-1689, 2005.
 48. Nyberg, L, Lovden, M, Riklund, K, Lindenberger, U, Backman, L: Memory aging and brain maintenance. *Trends in cognitive sciences*, 16: 292-305, 2012.

49. Van Petten, C: Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42: 1394-1413, 2004.
50. Nyberg, L, Maitland, SB, Ronnlund, M, Backman, L, Dixon, RA, Wahlin, A, Nilsson, LG: Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychology and aging*, 18: 149-160, 2003.
51. Rhodes, RE, Katz, B: Working memory plasticity and aging. *Psychology and aging*, 32: 51-59, 2017.
52. Myers, DG: *Psychology*, New York, Worth Publishers, 2008.
53. Buckner, RL: Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44: 195-208, 2004.
54. Jones, G, Dwyer, T: Bone mass in prepubertal children: gender differences and the role of physical activity and sunlight exposure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83: 4274-4279, 1998.
55. Sydenham, E, Dangour, AD, Lim, WS: Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6: CD005379, 2012.
56. Malouf, R, Grimley Evans, J: Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD004514, 2008.
57. Malouf, R, Grimley Evans, J: The effect of vitamin B6 on cognition. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD004393, 2003.
58. Geng, J, Dong, J, Ni, H, Lee, MS, Wu, T, Jiang, K, Wang, G, Zhou, AL, Malouf, R: Ginseng for cognition. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD007769, 2010.
59. Birks, J, Grimley, EV, Van Dongen, M: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003120, 2002.
60. Zhang, HF, Huang, LB, Zhong, YB, Zhou, QH, Wang, HL, Zheng, GQ, Lin, Y: An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 8: 276, 2016.
61. Lethaby, A, Hogervorst, E, Richards, M, Yesufu, A, Yaffe, K: Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003122, 2008.
62. McGuinness, B, Todd, S, Passmore, P, Bullock, R: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD004034, 2009.
63. Areosa, SA, Grimley, EV: Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003804, 2002.
64. McGuinness, B, Craig, D, Bullock, R, Passmore, P: Statins for the prevention of dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003160, 2009.
65. Valkanova, V, Eguia Rodriguez, R, Ebmeier, KP: Mind over matter - what do we know about neuroplasticity in adults? *International psychogeriatrics / IPA*: 1-19, 2014.
66. Griffin, EW, Mullally, S, Foley, C, Warmington, SA, O'Mara, SM, Kelly, AM: Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & behavior*, 104: 934-941, 2011.
67. Fabre, C, Chamari, K, Mucci, P, Massé-Biron, J, Préfaut, C: Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *International Journal of Sports Medicine*, 23: 415-421, 2002.

68. Colcombe, SJ, Erickson, KI, Scalf, PE, Kim, JS, Prakash, R, McAuley, E, Elavsky, S, Marquez, DX, Hu, L, Kramer, AF: Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 61: 1166-1170, 2006.
69. Erickson, KI, Voss, MW, Prakash, RS, Basak, C, Szabo, A, Chaddock, L, Kim, JS, Heo, S, Alves, H, White, SM, Wojcicki, TR, Mailey, E, Vieira, VJ, Martin, SA, Pence, BD, Woods, JA, McAuley, E, Kramer, AF: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 3017-3022, 2011.
70. Burdette, JH, Laurienti, PJ, Espeland, MA, Morgan, A, Telesford, Q, Vechlekar, CD, Hayasaka, S, Jennings, JM, Katula, JA, Kraft, RA, Rejeski, WJ: Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 2: 23, 2010.
71. Churchill, JD, Galvez, R, Colcombe, S, Swain, RA, Kramer, AF, Greenough, WT: Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of aging*, 23: 941-955, 2002.
72. Fordyce, DE, Farrar, RP: Enhancement of spatial learning in F344 rats by physical activity and related learning-associated alterations in hippocampal and cortical cholinergic functioning. *Behavioural brain research*, 46: 123-133, 1991.
73. Lu, B, Chow, A: Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *Journal of neuroscience research*, 58: 76-87, 1999.
74. Neeper, SA, Gomez-Pinilla, F, Choi, J, Cotman, C: Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373: 109, 1995.
75. Swain, RA, Harris, AB, Wiener, EC, Dutka, MV, Morris, HD, Theien, BE, Konda, S, Engberg, K, Lauterbur, PC, Greenough, WT: Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 117: 1037-1046, 2003.
76. van Praag, H, Christie, BR, Sejnowski, TJ, Gage, FH: Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96: 13427-13431, 1999.
77. Bennett, EL, Diamond, MC, Krech, D, Rosenzweig, MR: Chemical and anatomical plasticity of brain. 1964. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8: 459-470, 1996.
78. Biedermann, S, Fuss, J, Zheng, L, Sartorius, A, Falfan-Melgoza, C, Demirakca, T, Gass, P, Ende, G, Weber-Fahr, W: In vivo voxel based morphometry: detection of increased hippocampal volume and decreased glutamate levels in exercising mice. *NeuroImage*, 61: 1206-1212, 2012.
79. Juraska, JM, Kopicik, JR: Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. *Brain research*, 450: 1-8, 1988.
80. Szeligo, F, Leblond, CP: Response of the three main types of glial cells of cortex and corpus callosum in rats handled during suckling or exposed to enriched, control and impoverished environments following weaning. *The Journal of comparative neurology*, 172: 247-263, 1977.
81. Brezun, JM, Daszuta, A: Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *The European journal of neuroscience*, 12: 391-396, 2000.
82. Altar, CA, Boylan, CB, Jackson, C, Hershenson, S, Miller, J, Wiegand, SJ, Lindsay, RM, Hyman, C: Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89: 11347-11351, 1992.

83. Alderson, RF, Alterman, AL, Barde, YA, Lindsay, RM: Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, 5: 297-306, 1990.
84. Ghosh, A, Carnahan, J, Greenberg, ME: Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*, 263: 1618-1623, 1994.
85. Spina, MB, Hyman, C, Squinto, S, Lindsay, RM: Brain-derived neurotrophic factor protects dopaminergic cells from 6-hydroxydopamine toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 648: 348-350, 1992.
86. Barde, YA: Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progress in clinical and biological research*, 390: 45-56, 1994.
87. Sanchez, MM, Hearn, EF, Do, D, Rilling, JK, Herndon, JG: Differential rearing affects corpus callosum size and cognitive function of rhesus monkeys. *Brain research*, 812: 38-49, 1998.
88. Black, JE, Isaacs, KR, Anderson, BJ, Alcantara, AA, Greenough, WT: Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87: 5568-5572, 1990.
89. Hengemihle, JM, Abugo, O, Rifkind, J, Spangler, E, Danon, D, Ingram, DK: Chronic treatment with human recombinant erythropoietin increases hematocrit and improves water maze performance in mice. *Physiology & behavior*, 59: 153-156, 1996.
90. Gomez-Pinilla, F, Dao, L, So, V: Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain research*, 764: 1-8, 1997.
91. Gomez-Pinilla, F, So, V, Kesslak, JP: Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience*, 85: 53-61, 1998.
92. Marks, BL, Katz, LM, Styner, M, Smith, JK: Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *British journal of sports medicine*, 45: 1208-1215, 2011.
93. Johnson, NF, Kim, C, Clasey, JL, Bailey, A, Gold, BT: Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *NeuroImage*, 59: 1514-1523, 2012.
94. Voss, MW, Heo, S, Prakash, RS, Erickson, KI, Alves, H, Chaddock, L, Szabo, AN, Mailey, EL, Wojcicki, TR, White, SM, Gothe, N, McAuley, E, Sutton, BP, Kramer, AF: The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Human brain mapping*, 34: 2972-2985, 2013.
95. Tseng, BY, Gundapuneedi, T, Khan, MA, Diaz-Arrastia, R, Levine, BD, Lu, H, Huang, H, Zhang, R: White matter integrity in physically fit older adults. *NeuroImage*, 82: 510-516, 2013.
96. Fazekas, F, Chawluk, JB, Alavi, A, Hurtig, HI, Zimmerman, RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR American journal of roentgenology*, 149: 351-356, 1987.
97. Griebel, M, Forster, A, Wessa, M, Rossmannith, C, Bazner, H, Sauer, T, Zohsel, K, Blahak, C, King, AV, Linke, J, Hennerici, MG, Gass, A, Szabo, K: Loss of callosal fibre integrity in healthy elderly with age-related white matter changes. *Journal of neurology*, 258: 1451-1459, 2011.
98. Sala, S, Agosta, F, Pagani, E, Copetti, M, Comi, G, Filippi, M: Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging. *Neurobiology of aging*, 33: 488-498 e482, 2012.
99. Angevaren, M, Aufdemkampe, G, Verhaar, HJ, Aleman, A, Vanhees, L: Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people

- without known cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD005381, 2008.
100. Colcombe, S, Kramer, AF: Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 14: 125-130, 2003.
 101. Lemura, LM, von Duvillard, SP, Mookerjee, S: The effects of physical training of functional capacity in adults. Ages 46 to 90: a meta-analysis. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 40: 1-10, 2000.
 102. Colcombe, SJ, Kramer, AF, McAuley, E, Erickson, KI, Scalf, P: Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 24: 9-14, 2004.
 103. Kramer, AF, Colcombe, S, Erickson, K, Belopolsky, A, McAuley, E, Cohen, NJ, Webb, A, Jerome, GJ, Marquez, DX, Wszalek, TM: Effects of aerobic fitness training on human cortical function: a proposal. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 19: 227-231, 2002.
 104. Singh-Manoux, A, Hillsdon, M, Brunner, E, Marmot, M: Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *American journal of public health*, 95: 2252-2258, 2005.
 105. Barnes, DE, Santos-Modesitt, W, Poelke, G, Kramer, AF, Castro, C, Middleton, LE, Yaffe, K: The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA internal medicine*, 173: 797-804, 2013.
 106. Colcombe, SJ, Kramer, AF, Erickson, KI, Scalf, P, McAuley, E, Cohen, NJ, Webb, A, Jerome, GJ, Marquez, DX, Elavsky, S: Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 3316-3321, 2004.
 107. Fabre, C, Chamari, K, Mucci, P, Masse-Biron, J, Prefaut, C: Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med*, 23: 415-421, 2002.
 108. Herting, MM, Colby, JB, Sowell, ER, Nagel, BJ: White matter connectivity and aerobic fitness in male adolescents. *Developmental cognitive neuroscience*, 7: 65-75, 2014.
 109. Scholz, J, Klein, MC, Behrens, TE, Johansen-Berg, H: Training induces changes in white-matter architecture. *Nature neuroscience*, 12: 1370-1371, 2009.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland 1910 - 2060 ² | 3 |
| Abbildung 2 Krankheitskosten nach Geschlecht und Alter 2008 ⁴ | 4 |
| Abbildung 3 Jährliche Atrophierate des Hippocampus ⁴⁸ | 9 |
| Abbildung 4 Studienablauf; Quelle: Promotionsarbeit Christian Bähr | 20 |
| Abbildung 5 Beispiele für unterschiedliche Schweregrade von WML nach Fazekas von 1-3 (obere – mittlere – untere Reihe)..... | 23 |
| Abbildung 6 Segmentierung des Corpus callosum in der midsagittalen Schicht des MPRAGE Volumens. blau+gelb+rot: Kandidatenvoxel nach Schwellwertfilter; gelb+rot: vorläufige automatische Segmentierung des CC; rot: manuell korrigierte Fehlsegmentierung | 24 |
| Abbildung 7 Beispiel für MP-RAGE ohne Segmente und mit Überlagerung der segmentierten Strukturen in axialer und koronarer Darstellung (gelb: Hippocampus, türkis: Mandelkern, hellblau: Ncl. Caudatus, dunkelblau: Globus pallidus, pink: Putamen, dunkelgrün: Thalamus, grau Hirnstamm) | 25 |
| Abbildung 8 ANOVA Hippocampus links U1-U2..... | 29 |
| Abbildung 9 ANOVA Hippocampus rechts U1-U2 | 30 |
| Abbildung 10 ANOVA Corpus callosum U1-U2 | 31 |
| Abbildung 11 ANOVA Hippocampus links vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer..... | 31 |
| Abbildung 12 ANOVA Hippocampus rechts vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer..... | 32 |
| Abbildung 13 ANOVA Corpus callosum vor und nach Training für alle Studienteilnehmer..... | 32 |

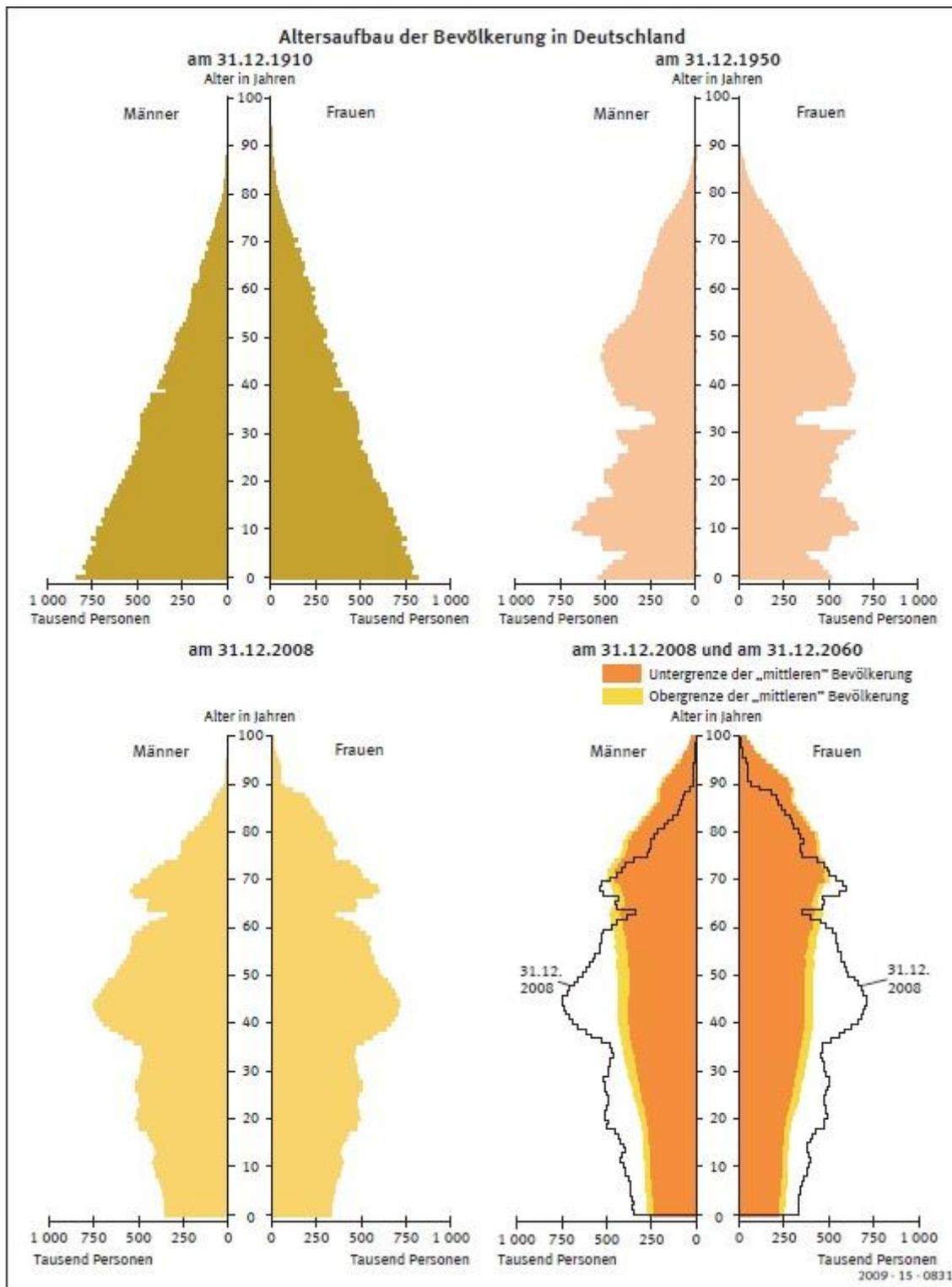
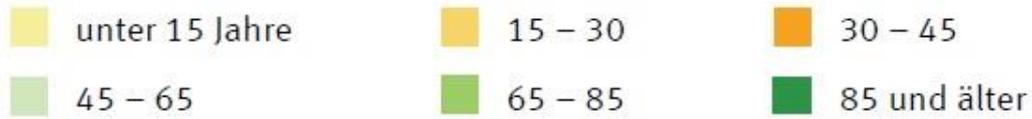


Abbildung 1 Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland 1910 - 2060²

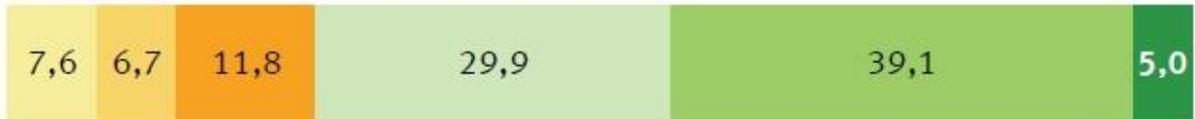
Krankheitskosten nach Geschlecht und Alter 2008

in %

Alter von ... bis unter ... Jahren



Männer



Frauen



Abbildung 2 Krankheitskosten nach Geschlecht und Alter 2008⁴

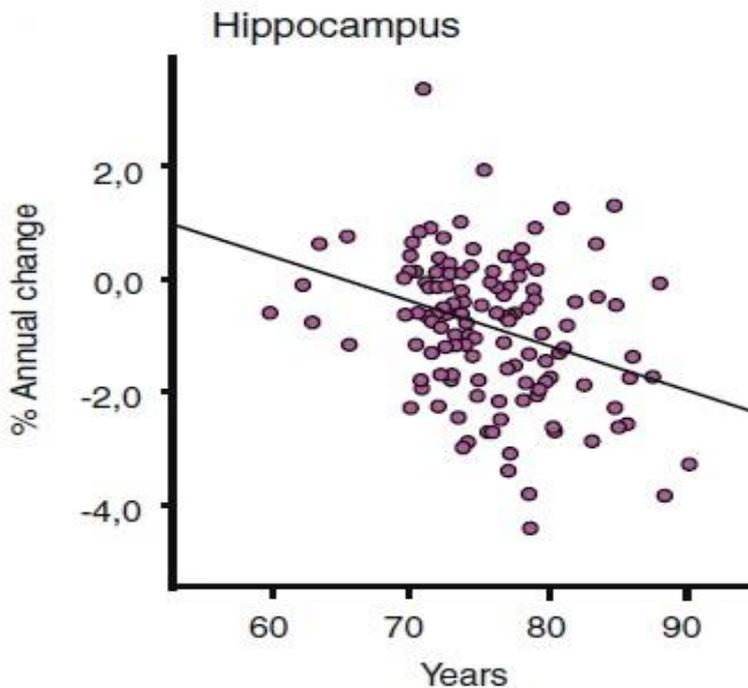


Abbildung 3 Jährliche Atrophierate des Hippocampus⁴⁸

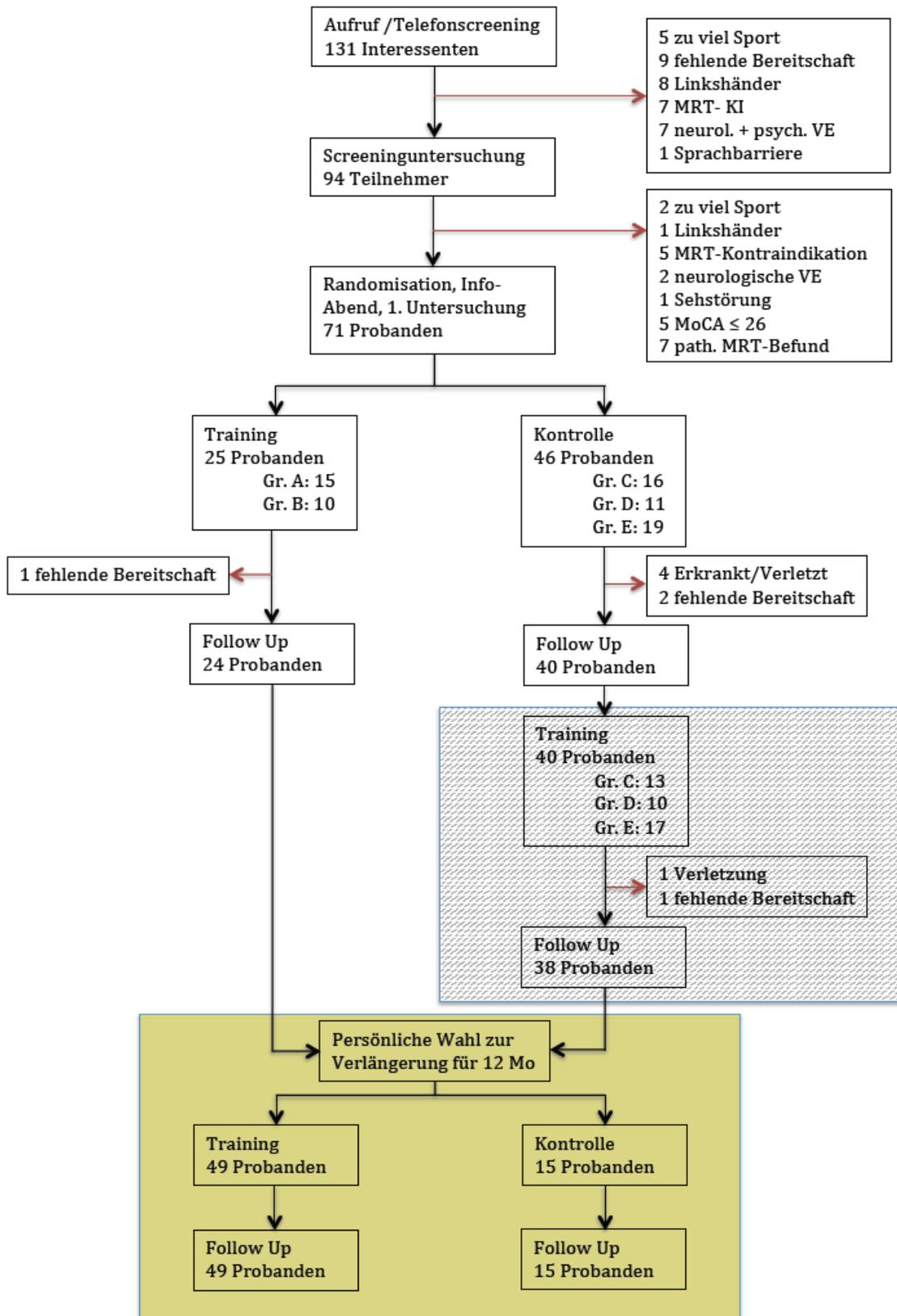


Abbildung 4 Studienablauf; Quelle: Promotionsarbeit Christian Bähr

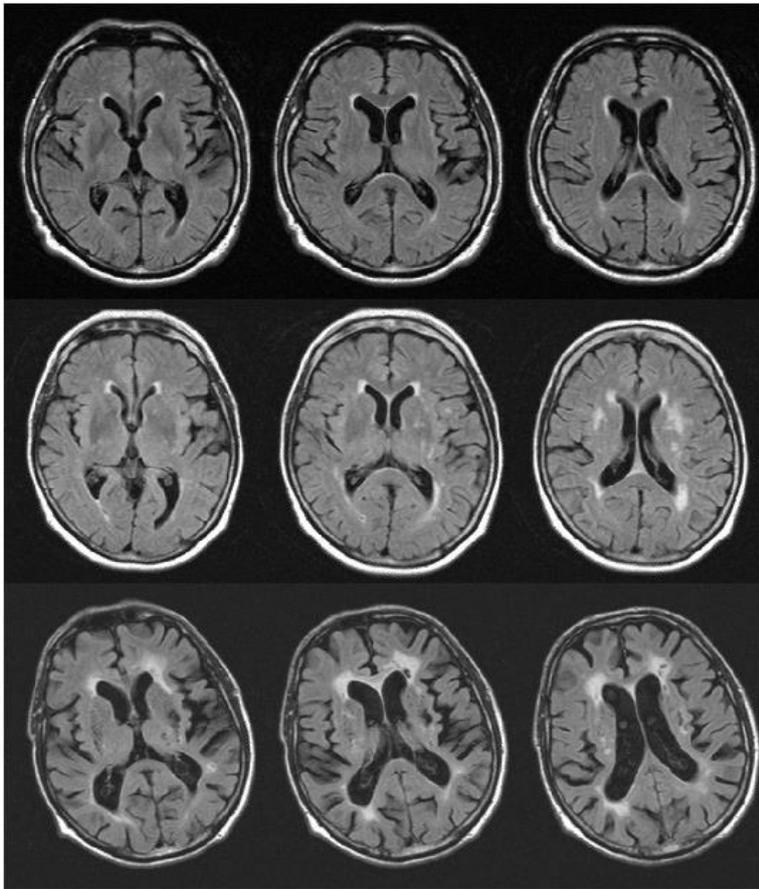


Abbildung 5 Beispiele für unterschiedliche Schweregrade von WML nach Fazekas von 1-3 (obere – mittlere – untere Reihe) Quelle: eigene Daten.

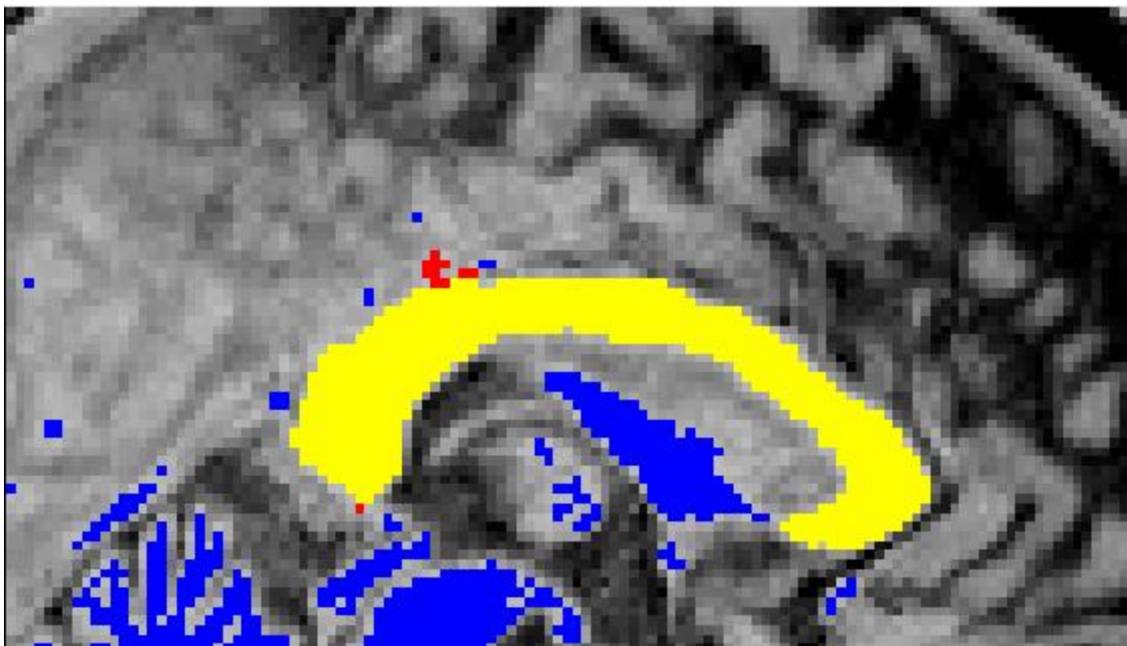


Abbildung 6 Segmentierung des Corpus callosum in der midsagittalen Schicht des MPRAGE Volumens. blau+gelb+rot: Kandidatenvoxel nach Schwellwertfilter; gelb+rot: vorläufige automatische Segmentierung des CC; rot: manuell korrigierte Fehlsegmentierung

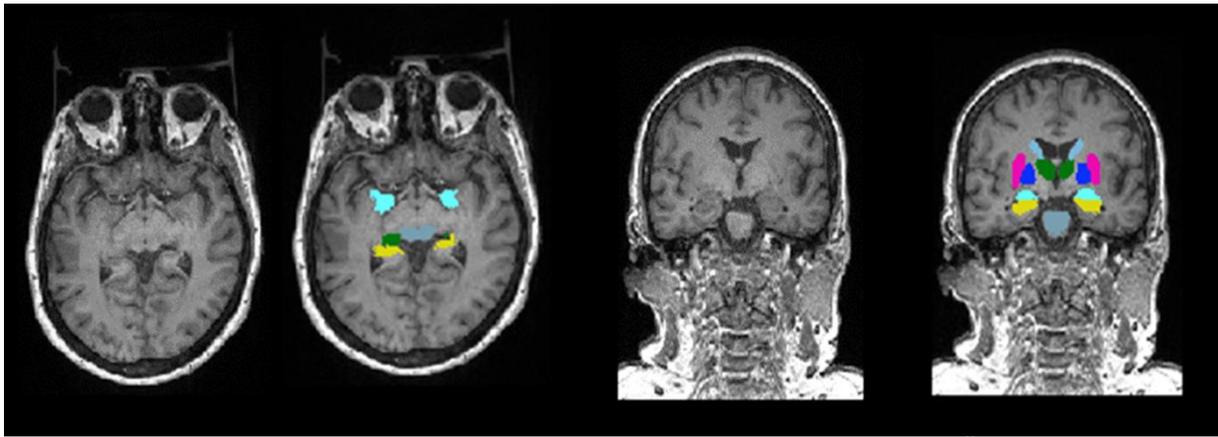


Abbildung 7 Beispiel für MP-RAGE ohne Segmente und mit Überlagerung der segmentierten Strukturen in axialer und koronarer Darstellung (gelb: Hippocampus, türkis: Mandelkern, hellblau: Ncl. Caudatus, dunkelblau: Globus pallidus, pink: Putamen, dunkelgrün: Thalamus, grau Hirnstamm)

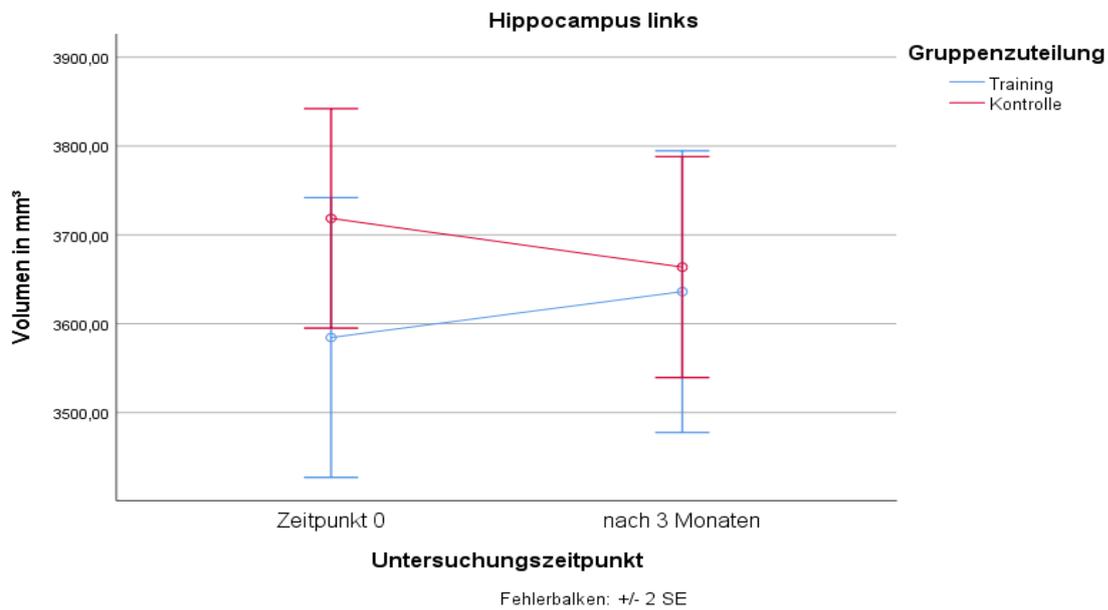


Abbildung 8 ANOVA Hippocampus links U1-U2

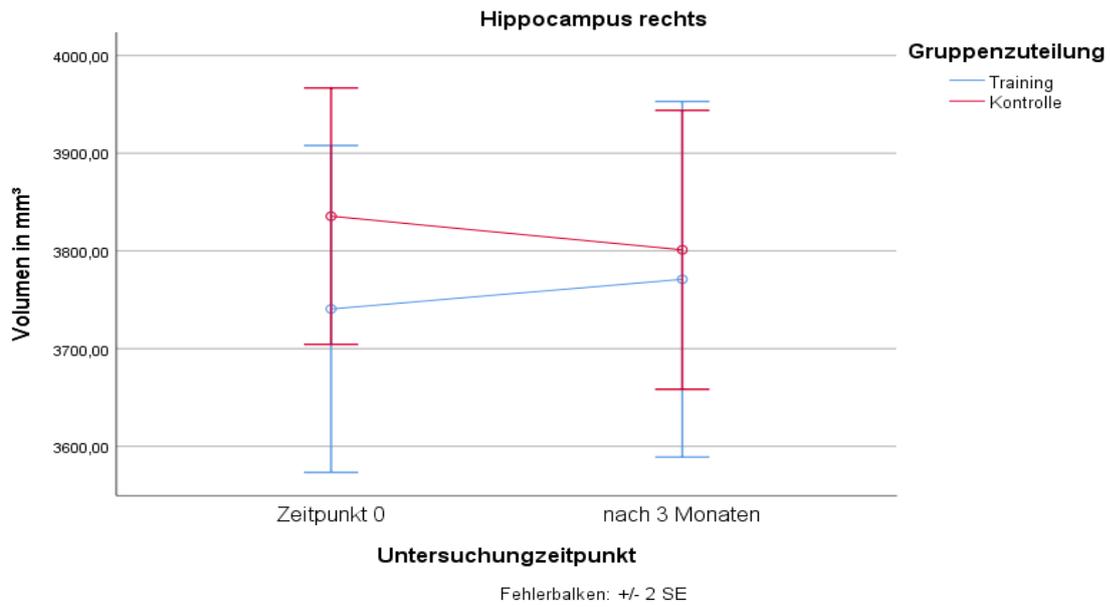


Abbildung 9 ANOVA Hippocampus rechts U1-U2

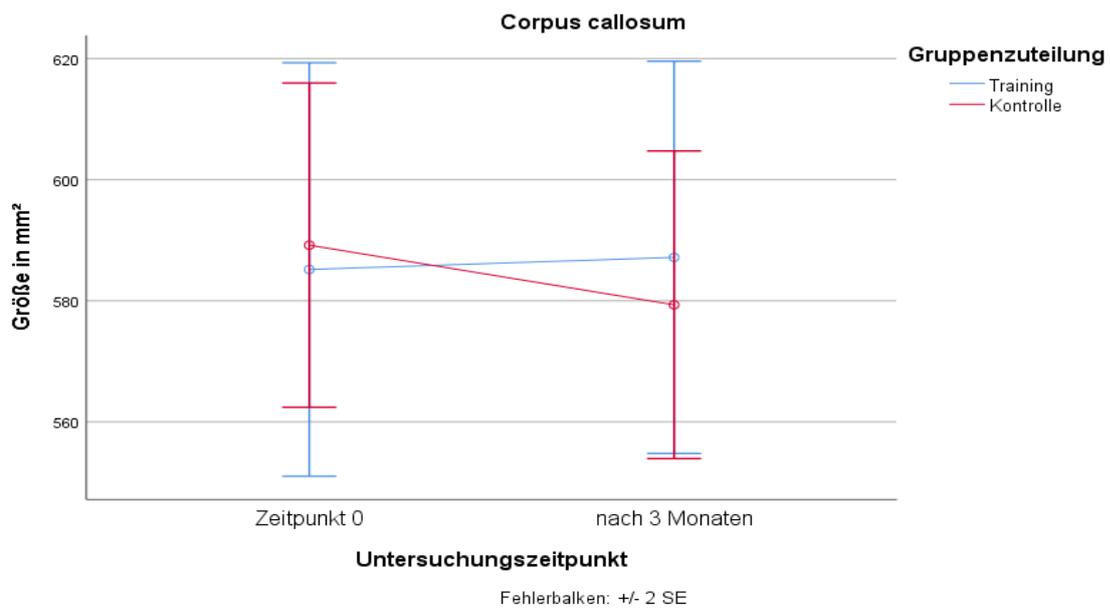


Abbildung 10 ANOVA Corpus callosum U1-U2

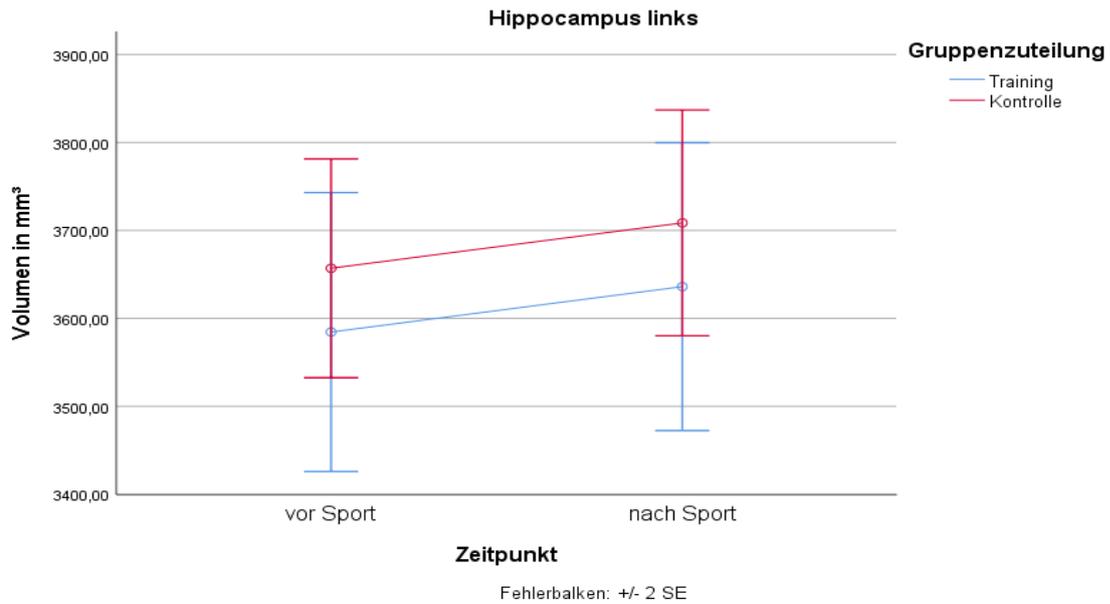


Abbildung 11 ANOVA Hippocampus links vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer

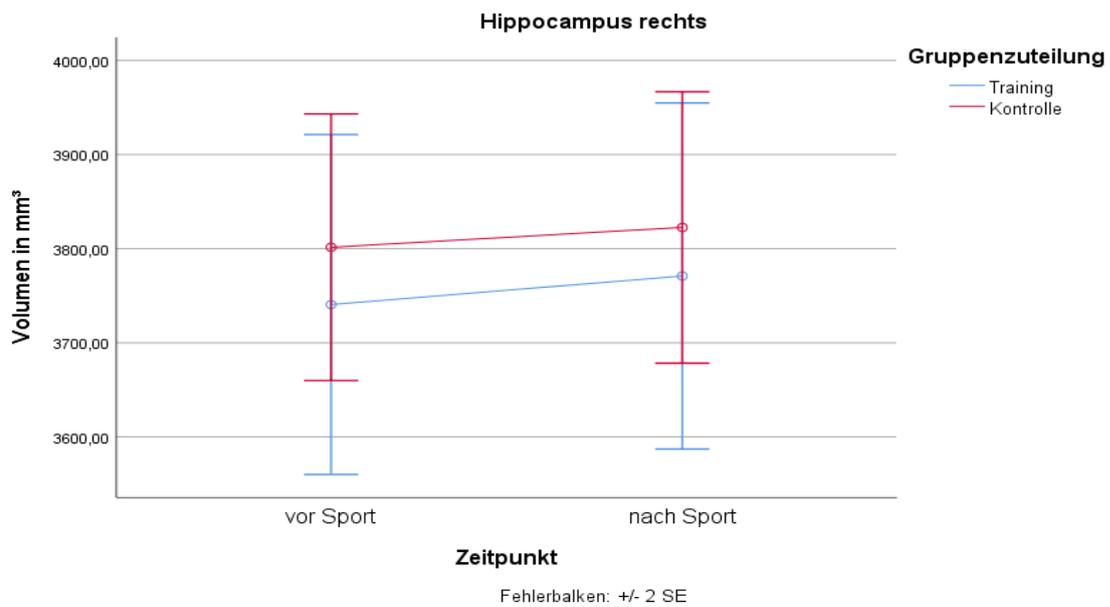


Abbildung 12 ANOVA Hippocampus rechts vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer

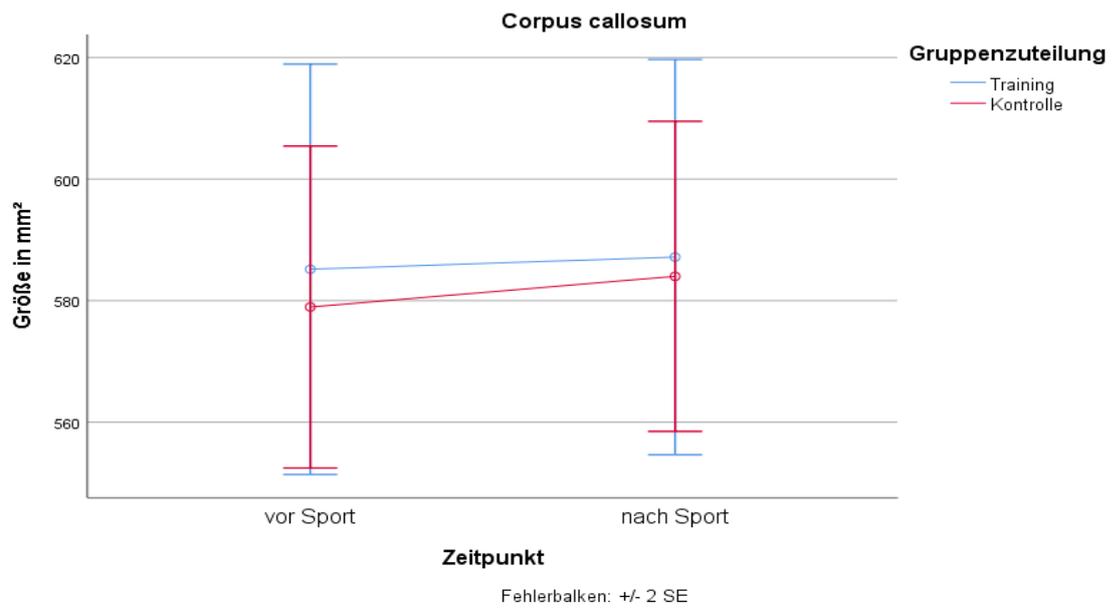


Abbildung 13 ANOVA Corpus callosum vor und nach dem Training für alle Studienteilnehmer

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Demographische Daten 28
 Tabelle 2 Ausgangswerte 28
 Tabelle 3 Zielparameter..... 31

| N=63 | Kontrolle | Training | Signifikanz | Test |
|--|---------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| Anzahl | 39 | 24 | | |
| Geschlecht weiblich (N) | 21 | 15 | 0,500 | X ² -Test |
| Alter (Mittelwert±Stabw.) | 67,1 ± 5,3 | 66,5 ± 4,8 | 0,652 | T-Test |
| BMI (Mittelwert±Stabw.) | 25,9 ± 4,4 | 25,8 ± 3,0 | 0,900 | T-Test |
| Art.Hypertonie (N) | 15 | 9 | 0,939 | X ² -Test |
| Diab.Mell. (N) | 3 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| Hyperlipidämie (N) | 9 | 4 | 0,750 | Fisher's Test |
| Nikotinabusus (N) | 7 | 1 | 0,141 | Fisher's Test |
| Vorhofflimmern (N) | 3 | 0 | 0,281 | Fisher's Test |
| Arteriosklerose (N) | 3 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| Malignom (N) | 9 | 4 | 0,750 | Fisher's Test |
| Depression (N) | 3 | 2 | 0,360 | Fisher's Test |
| ASS (N) | 6 | 3 | 1,000 | Fisher's Test |
| Marcumar (N) | 1 | 0 | 1,000 | Fisher's Test |
| RR-Medikation (N) | 12 | 7 | 0,893 | X ² -Test |
| Diab.Medikation (N) | 1 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| Statin (N) | 3 | 3 | 0,666 | Fisher's Test |
| Antidepressiva (N) | 1 | 1 | 1,000 | Fisher's Test |
| PNP (N) | 3 | 2 | 1,000 | Fisher's Test |
| Schulbildung (Median, Range) | 3 (1-4) | 2 (1-4) | 0,093 | U-Test |
| MoCA (Median, Range) | 28 (26-30) | 28 (26-30) | 0,817 | U-Test |
| Fazekas (Median, Range) | 1 (0-3) | 1 (0-2) | 0,388 | U-Test |
| Manometrie max. in kPa (Mittelwert ±Stabw.) | 67,51 ± 21,1 | 66,83 ± 20,4 | 0,900 | T-Test |
| Ganggeschwindigkeit in m/s (Mittelwert±Stabw.) | 1,54 ± 0,23 | 1,48 ± 0,14 | 0,207 | T-Test |
| Einbeinstandzeit max. in sec (Mittelwert±Stabw.) | 26,7 ± 7,2 | 28,8 ± 4,2 | 0,204 | T-Test |
| CRT median correct latency (Mittelwert±Stabw.) | 340,9 ± 51,1 | 367,8 ± 62,3 | 0,068 | T-Test |
| SPPB gesamt (Median, Range) | 12 (10-12) | 12 (9-12) | 0,611 | U-Test |
| WHO5 wellbeing index (Median, Range) | 72 (20-100) | 66 (8-88) | 0,112 | U-Test |
| SF36-körpl. Summenskala (Median, Range) | 52,11 (41,35-70,82) | 54,69 (25,47-61,58) | 0,149 | U-Test |
| SF36-psych. Summenskala (Median, Range) | 52,54 (16,65-64,98) | 48,22 (14,44-59,99) | 0,099 | U-Test |
| FOSQ total (Median, Range) | 19,26 (9,84-20,00) | 17,47 (11,14-20,00) | 0,066 | U-Test |
| GDS score (Median, Range) | 1 (0-8) | 2,5 (0-13) | 0,137 | U-Test |

Tabelle 1 Demographische Daten

| | Kontrolle | Training | Signifikanz | Test |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------|---------|
| Hippocampus links (Mittelwert ± Stabw.) | 3719 ± 394 mm ² | 3584 ± 371 mm ² | 0,185 | T- Test |
| Hippocampus rechts (Mittelwert ± Stabw.) | 3836 ± 441 mm ² | 3741 ± 351 mm ² | 0,375 | T- Test |
| Corpus Callosum (Mittelwert ± Stabw.) | 589 ± 88 mm ² | 585 ± 77 mm ² | 0,854 | T- Test |

Tabelle 2 Ausgangswerte

| | vorher (mm ³ ±Stabw.) | nachher (mm ³ ±Stabw.) | Signifikanz | Test |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------|
| Hippocampus links Training | 3584mm ³ ± 371,0 | 3636mm ³ ± 396,6 | 0,031 | T-Test |
| Hippocampus links Kontrolle | 3719mm ³ ± 394,3 | 3664mm ³ ± 383,1 | 0,108 | T-Test |
| Hippocampus rechts Training | 3741mm ³ ± 350,9 | 3771mm ³ ± 353,1 | 0,395 | T-Test |
| Hippocampus rechts Kontrolle | 3836mm ³ ± 441,4 | 3801mm ³ ± 493,3 | 0,490 | T-Test |
| Corpus callosum Training | 585mm ³ ± 76,5 | 587mm ³ ± 67,6 | 0,760 | T-Test |
| Corpus callosum Kontrolle | 589mm ³ ± 87,7 | 579mm ³ ± 85,7 | 0,002 | T-Test |

Tabelle 3 Zielparameter

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Baumann Elisabeth Rosemarie
Geburtsname: Warnecke
Geburtsdatum: 03.04.1989
Geburtsort: Augsburg
Familienstand: verheiratet
Vater: Dr. rer. nat. Dr. med. Warnecke Hans-Heinrich
Mutter: Warnecke Michaela (geb. Zuckmantel)

SCHULISCHER WERDEGANG

1999 – 2008 Justus von Liebig Gymnasium Neusäß
27.06.2008 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2008/09 Beginn des Studiums Humanmedizin
An der Universität Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg
15.09.2010 Erster Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung (M1)
2010– 2014 Hauptstudium
.
05.11.2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

01.04.2015- Assistenzärztin der Anästhesie, Heilig-Geist-Krankenhaus
15.04.2016 Köln

Seit 16.04.2016 Assistenzärztin der Radiologie, Lukaskrankenhaus Neuss

10 DANKSAGUNG

Frau Prof. Szabo danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Herrn PD Dr. Griebe von der neurologischen Klinik an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, der mir zum Verständnis vieler Quellen verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab.

Frau Rossmann von der neurologischen Klinik der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg schulde ich großen Dank für Ihre Unterstützung bei jeglichen technischen Fragen und Problemen.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Szabo und Herrn PD Dr. Griebe für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.