

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von körperlicher Fitness und der Glukosetoleranz
auf die hippocampale Struktur und kognitive Leistung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georgia Krey

aus Eisenach

Datum der Promotion: 25.06.2017

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
KURZDARSTELLUNG	7
1 EINLEITUNG.....	11
1.1 Hintergrund	11
1.2 Körperliche Aktivität	12
1.2.1 Überblick und Quantifizierung	12
1.2.2 Physiologische Veränderungen unter körperlicher Aktivität.....	12
1.2.3 Einfluss körperlicher Aktivität auf das ZNS.....	14
1.3 Regulation des Blutzuckerspiegels	15
1.3.1 Überblick und Einflussgrößen.....	15
1.3.2 Mechanismen der pathologischen Glukoregulation	16
1.3.3 Folgen einer chronischen Hyperglykämie und Hyperinsulinämie	18
1.3.4 Blutzuckerspiegel und Kognition.....	19
1.4 Kognition.....	21
1.4.1 Exekutivkontrolle	21
1.4.2 Gedächtnis	21
1.4.3 Die Rolle des Hippocampus	22
1.5 Synopsis und Fragestellung.....	23
2 MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1 Probandenrekrutierung	26
2.2 Experimentelles Studiendesign.....	27
2.3 Blutuntersuchung.....	28
2.4 Neuropsychologische Untersuchung	28
2.5 Erfassung von Lebensstil und affektivem Befinden.....	33
2.6 Leistungsdiagnostik	33
2.6.1 Auswertung der Spiroergometrie	34
2.7 Magnet-Resonanz-Tomographie	35
2.7.1 Diffusionstensormorphometrie.....	35
2.7.2 Datenakquirierung	36
2.7.3 Auswertung erhobener MRT-Parameter.....	36

2.8	Statistische Analysen.....	40
2.8.1	univariate Analysen	40
2.8.2	kontrollierte Analysen	41
2.8.3	Mediatoranalysen	41
2.8.4	gruppenbasierte Vergleiche von Mittelwerten.....	43
3	ERGEBNISSE.....	44
3.1	Deskriptive Statistik.....	44
3.2	Detektion von Kovariaten.....	45
3.3	Körperliche Fitness	46
3.3.1	Gruppenvergleiche unterschiedlicher körperlicher Aktivität und Fitness... 46	
3.3.2	Fitness und Kognition	48
3.3.3	Fitness und zerebrale Morphologie	49
3.3.4	Körperliche Fitness und Marker des Glukosemetabolismus.....	51
3.4	Zerebrale Morphologie und kognitive Leistungen	51
3.5	Glukosestatus	55
3.5.1	Gruppenvergleich für unterschiedlichen Glukosestatus.....	55
3.5.2	Marker des Glukosemetabolismus und zerebrale Morphologie.....	57
3.5.3	Marker des Glukosemetabolismus und Kognition.....	59
3.5.4	Mögliche Mediatoreffekte	62
3.6	Zentrale Ergebnisse.....	63
4	DISKUSSION	64
4.1	Aerobe Fitness und zerebrale Morphologie bzw. kognitive Leistung	64
4.1.1	Zerebrale Morphologie und kognitive Leistung.....	66
4.2	Glukoregulation und zerebrale Morphologie sowie kognitive Leistung.....	68
4.3	Aerobe Fitness und Parameter des Glukosemetabolismus	71
4.4	Stärken und Limitationen der Studie	72
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	74
6	LITERATURVERZEICHNIS	77
	LEBENSLAUF	84
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	85

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abb. 1.1: Regulation des Blutzuckerspiegels.....	16
Tab. 1.1: Diagnosekriterien laut Deutscher Diabetes Gesellschaft.....	17
Tab. 1.2: Schädigungsmechanismen einer chronischen Hyperglykämie.....	18
Abb. 1.2: Diabetes als Risikofaktor für Demenz	20
Abb. 1.3: Deklaratives Gedächtnis und medialer Temporallappen	23
Abb. 2.1: Flussschema der Datenerhebung	26
Abb. 2.2: Messung der Intima-Media-Dicke.....	27
Tab. 2.1: Studienspezifische Blutparameter	28
Tab. 2.2: Inhalte der neuropsychologischen Testung	29
Tab. 2.3: Exemplarische DTI-Charakteristika zerebraler Gewebe.....	35
Abb. 2.3: T1-gewichtete Aufnahme mit segmentierten intrakraniellen Geweben	37
Abb. 2.4: T1-gewichtete Aufnahme mit extrahierten HC.....	38
Abb. 2.5: Diffusionsgewichtete Aufnahmen	40
Abb. 2.6: Mediatormodell.....	42
Abb. 2.7: angewendete Mediatormodelle	42
Tab. 3.1: Deskriptive Daten	44
Abb. 3.1: Anzahl Sporteinheiten pro Woche	45
Tab. 3.2: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die studienrelevanten Testgrößen.....	46
Tab. 3.3: Gruppenvergleich unterschiedlicher körperlicher Fitness	47
Tab. 3.4: Gruppenstatistik unterschiedlich aktiver Gruppen	48
Tab. 3.5: Gruppenvergleich unterschiedlicher körperlicher Aktivität	48
Abb. 3.2: VO ₂ peak relativ und MD des linken HC.....	49
Abb. 3.3: VO ₂ peak relativ und FA des linken sowie des rechten HC	50
Tab. 3.6: VO ₂ peak relativ und hippocampale FA bzw. MD	51
Tab. 3.7: Intrakranielle Volumina bzw. hippocampale Mikrostruktur und Kognition.....	52
Abb. 3.4: MD linker HC und FWIT (sec)	54
Abb. 3.5: Graue Substanz und FWIT bzw. TMT Teil B	54
Tab. 3.8: Gruppenstatistik für unterschiedlichen Glukosestatus	55
Tab. 3.9: Gruppenvergleich für unterschiedlichen Glukosestatus.....	56
Abb. 3.6: Gruppenvergleich für unterschiedlichen Glukosestatus	57
Abb. 3.7: Insulin bzw. HOMA-Index und relatives Hippocampus-Volumen	58
Tab. 3.10: Parameter des Glukosemetabolismus und Kognition	59

Abb. 3.8: Nüchtern-Glukosewert bzw. HOMA-Index und TMT Teil B	61
Abb. 3.9: Insulin und formallexikalische Wortflüssigkeit	62
Tab. 3.11: Mediatoranalyse	63

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Alzheimer Demenz
AG	Arbeitsgedächtnis
AGE	<i>engl.</i> advanced glycation endproducts
AKT	Alters-Konzentrations-Test
AV	abhängige Variable
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BMI	<i>engl.</i> Body Mass Index (kg/m ²)
BZS	Blutzuckerspiegel
CRP	C-reaktives Protein
Dg	Durchgang
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
DTI	Diffusionstensormorphometrie
FA	fraktionelle Anisotropie
FKA	Fragebogen zur körperlichen Aktivität
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
GS	Graue Substanz
HbA1c	Hämoglobin A1c, oder Glykohämoglobin
HC	Hippocampus
HDL	<i>engl.</i> high density lipoproteins
HOMA	<i>engl.</i> homeostasis Model Assessement
IFG	<i>engl.</i> impaired fasting glucose
IGF	<i>engl.</i> insulin-like growth factor
IGT	<i>engl.</i> impaired glucose tolerance
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LZG	Langzeitgedächtnis
MCI	<i>engl.</i> mild cognitive impairment
MD	<i>engl.</i> mean diffusivity
MRT	Magnetresonanztomografie
MTL	medialer Temporallappen
MV	Mediatorvariable
N-BZS	Nüchternblutzuckerspiegel

oGTT	oraler Glukosetoleranztest
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
TAG	Triacylglyceride
TIV	totales intrakranielles Volumen
TMT	<i>engl.</i> Trail Making Test
UV	unabhängige Variable
VLDL	<i>engl.</i> very low density lipoproteins
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VO ₂ peak	höchste Sauerstoffaufnahme (abgeleitet von O ₂ -Volumen)
WF	Wortflüssigkeit
WS	Weiße Substanz

KURZDARSTELLUNG

Diabetes mellitus II gilt als Risikofaktor demenzieller Erkrankungen [1, 2]. Doch auch nicht-pathologisch erhöhte Nüchternblutzuckerwerte beeinträchtigen zerebrale Struktur und Funktion [3, 4]. Körperliche Aktivität dagegen wirkt neuroprotektiv, indem es Risikofaktoren des neurokognitiven Alterns entgegenwirkt [5, 6]. Außerdem zeigt hohe körperliche Fitness direkt neuromodulatorische und neurotrophe Effekte [6-8].

Die im Rahmen einer Interventionsstudie erhobenen Daten der Eingangsuntersuchung wurden auf Zusammenhänge zwischen körperlicher Fitness und zerebraler Struktur bzw. Funktion – mit Fokus auf den Hippocampus – untersucht. Ferner wurde die Beeinflussbarkeit der Glukoregulation durch körperliche Fitness beurteilt und ihr möglicher Mediatoreffekt in obengenannten Zusammenhängen. Auch ein direkter Effekt der Glukoregulation auf Hirnmorphologie und kognitive Leistung wurde evaluiert.

Wir untersuchten 53 gesunde ProbandInnen ($65,8 \pm 7,2$ Jahre, Nüchternblutzucker: $98,9 \pm 11,7$ mg/dl) hinsichtlich ihrer körperlichen Fitness (relativer VO_{2peak} der Spiroergometrie) und Glukoregulation (Nüchternblutzucker- und Insulinspiegel, HbA1c, HOMA-Index). Die kognitive Leistung wurde durch verschiedene neuropsychologische Tests beurteilt (MMSE, AKT, TMT, VLMT, FWIT, RWT, Lokato). Schließlich erfolgten kraniale T1- und diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungen zur volumetrischen und mikrostrukturellen Auswertung.

Wir fanden Zusammenhänge zwischen höherer Fitness und besserer links-hippocampaler Mikrostruktur (MD, FA: $r \sim |0,35|$; alle $p < 0,030$), nicht aber mit der kognitiven Leistung (alle $p > 0,05$). Die hippocampale Morphologie korrelierte nicht mit verbalen und räumlichen Gedächtnisleistungen (alle $p > 0,050$). Demgegenüber standen links-hippocampale Mikrostruktur (mit FWIT: $r = 0,28$; $p = 0,050$) sowie Volumen der Grauen (mit FWIT: $p = 0,003$; mit TMT: $p = 0,040$; alle $r = -0,30$) und Weißen Substanz (RWT: $r = 0,30$; $p = 0,069$) in positivem Zusammenhang mit der Exekutivfunktion. Es zeigte sich kein Zusammenhang der Glukoregulation mit der körperlichen Fitness, aber mit der neuronalen Struktur und Funktion: die Exekutivleistung nahm mit besserer Glukoregulation zu (TMT – Nüchternblutzucker, Insulinspiegel, HOMA: alle $r \sim 0,35$; alle $p < 0,05$; RWT – Nüchternblutzucker: $r \sim 0,30$; $p = 0,027$). Daneben korrelierte die verbale Gedächtnisleistung positiv mit dem Nüchternblutzucker ($r \sim 0,35$; alle $p < 0,05$), während ein geringeres HC-Volumen mit steigendem Plasmainsulin ($r = -0,38$; $p = 0,005$) und

HOMA-Index ($r = -0,32$; $p = 0,20$) assoziiert war. Das Mediatormodell ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Der Zusammenhang zwischen körperlicher Fitness und zerebraler Struktur – selektiv für den linken Hippocampus – resultierte nicht in einer verbesserten kognitiven Leistung. Ebenso äußerten sich die mikrostrukturellen Unterschiede nicht als makroskopische Atrophie. Wenngleich die körperliche Fitness nicht im Zusammenhang mit der Glukoregulation stand, zeigte letztere positive Assoziationen insbesondere mit der Hippocampusmorphologie und Exekutivfunktionen. Untersuchungen gezielt zum Zusammenhang zwischen Hippocampus und korrespondierender deklarativer Gedächtnisleistung lieferten inkonsistente Ergebnisse. Nähere Zusammenhänge und die präventive Bedeutung körperlicher Fitness können erst durch die Interventionsstudie beurteilt werden.

ABSTRACT

Diabetes mellitus II is a risk factor for Dementia [1, 2]. But already non-pathologic elevated blood glucose levels impair cerebral structure and functioning [3, 4]. Whereas physical exercise has neuroprotective effects by counteracting risk factors for neurocognitive aging [5, 6]. Furthermore higher cardiorespiratory fitness shows direct neuromodulatory and neurotrophic impacts [6-8].

As part of an interventional trial we investigated associations between aerobic fitness and neuronal structure or functioning – with focus on hippocampus. Secondly we examined the role of glucoregulation on these aspects, how it is influenced by aerobic fitness and whether it might mediate the aforesaid relations.

We examined 53 healthy elderly (age: $65,8 \pm 7,2$ years; fasting blood glucose: $98,9 \pm 11,7$ mg/dl) in terms of physical fitness (spiroergometry: relative VO_{2peak}) and glucoregulation (fasting glucose and insulin, HOMA-Index, HbA1c). Additionally we conducted a neuropsychological testing (MMSE, AKT, TMT, VLMT, FWIT, RWT, Lokato) and T1- and diffusion weighted MR-Imaging for volumetric and microstructural analysis.

Higher fitness is associated with better left-hippocampal microstructure (MD, FA: $r \sim |0,35|$; all $p < 0,030$), but not with cognitive function (all $p > 0,050$). Surprisingly there was no correlation between hippocampal morphology and verbal or spatial memory (all $p > 0,050$). Whereas left hippocampal microstructure (with FWIT: $r = 0,28$; $p = 0,050$), volumes of Gray (with FWIT: $p = 0,003$; with TMT: $p = 0,040$; all $r = -0,30$) and White matter (RWT: $r = 0,30$; $p = 0,069$) were related to executive function. There was no association found between glucoregulation and physical fitness, but with neuronal structure and function: executive function improved with better glucoregulation (TMT – fasting glucose, insulin level, HOMA: all $r \sim 0,35$; all $p < 0,05$; RWT – fasting glucose: $r \sim 0,30$; $p = 0,027$). While verbal memory increased with higher fasting glucose ($r \sim 0,35$; all $p < 0,05$), hippocampal volume decreased with higher insulin level ($r = -0,38$; $p = 0,005$) and HOMA-Index ($r = -0,32$; $p = 0,20$). Various mediation analyses did not reveal significant models.

The association between aerobic fitness and cerebral structure – selective for left Hippocampus – did not translate into cognitive function. Thus the microstructural alterations have been compensated functionally and did not result in macroscopic atrophy. Although aerobic fitness is not associated with glucoregulation, the latter affects especially hippocampal morphology and executive function. Analysis especially focusing on Hippocampus and corresponding declarative memory-performance revealed

inconsistent results and indicated complex relations. These and the preventive importance of physical fitness can only be evaluated by the ongoing interventional trial.

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Unter Kognition versteht man alle höheren mentalen Fähigkeiten, die uns zur intentionalen Interaktion mit unserer Umwelt und komplexen, motivationalen Handlungen und Erkenntnissen befähigen. Essentielle Grundlage dessen ist das Gedächtnis und das Zugreifen auf bereits gesammelte Erfahrungen. Mit zunehmendem Alter jedoch sinken Gedächtnis- und kognitive Leistung. Vor allem der Rückgang deklarativer Gedächtnisleistungen, welche für das willkürliche Abrufen von Gedächtnisinhalten notwendig sind, birgt erhebliche Schwierigkeiten für die Alltagsbewältigung. Besonders ausgeprägt ist dieser kognitive Rückgang im Zuge von Demenzerkrankungen, die mit dem Alter gehäuft auftreten (in der Altersgruppe über 85 Jahre bei über 20% [9]). Durch das demografische Altern droht die Zahl der Demenzkranken rasant anzusteigen: für Deutschland wird bis zum Jahr 2050 eine Verdoppelung auf 3 Millionen erwartet [10]. Die steigende Prävalenz von Demenzerkrankungen mit ihren sozioökonomischen und medizinischen Folgen macht es umso wichtiger die ätiopathogenetischen Zusammenhänge zu verstehen, um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren und Präventionsstrategien ableiten zu können. Diese Notwendigkeit wird durch das bisherige Ausbleiben kurativer Therapiestrategien zusätzlich verstärkt.

Diesbezüglich zeigt eine steigende Anzahl von Studien, dass das Risiko demenzieller Erkrankungen unter Typ 2 DiabetikerInnen oder PatientInnen mit milderer Formen der Glukoseintoleranz signifikant erhöht ist [1]. Dieser Zusammenhang ist alarmierend, beachtet man die stark steigende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 und seiner Vorstufen [1]. Auch ist auffallend, dass der Diabetes mellitus Typ 2 und Demenzerkrankungen vom vaskulären und Alzheimer Typ zahlreiche Risikofaktoren, wie körperliche Inaktivität und Adipositas, teilen [11] – Risikofaktoren, die durch eine Lebensstiländerung beeinflusst werden können. Dem gegenüber gilt Sport als *first line* Intervention therapeutischer und präventiver Art für diese metabolischen Entgleisungen und damit möglicherweise auch indirekt für deren neuropathologische Folgen [12, 13]. Außerdem zeigen zahlreiche Studienergebnisse, dass ein hohes Fitnesslevel das Demenzrisiko reduziert und den altersbedingten, kognitiven Rückgang abmildert [14-16]. Auch direkte, neuromodulatorische und neuroprotektive Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität [16-18] verstärken die Hoffnung auf eine mögliche präventive Wirkung für kognitive Alterungsprozesse.

1.2 Körperliche Aktivität

1.2.1 Überblick und Quantifizierung

Körperliche Aktivität bezeichnet den durch Kontraktion der Skelettmuskulatur gesteigerten Energieverbrauch [19]. Regelmäßige körperliche Aktivität hat weitreichende gesundheitsfördernde Wirkung: es senkt die Mortalität, verbessert die Lebensqualität und hat einen positiven Einfluss auf chronische Erkrankungen sowie die Invalidität und damit die Selbständigkeit im Alter [14, 15, 20, 21]. Für Menschen mit Glukoseintoleranz, Insulinresistenz und manifestem Diabetes mellitus gilt Sport als therapeutische und präventive Maßnahme, um folgende Organschäden und die assoziierten kardiovaskulären Risiken zu reduzieren [22]. Umgekehrt ist bekannt, dass körperliche Inaktivität und hyperkalorische Ernährung zu multiplen Stoffwechselstörungen, wie Hyperlipidämie, Hyperglykämie und Insulinresistenz sowie zu Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems führen und den Alterungsprozess beschleunigen [22]. Angaben über das Maß körperlicher Aktivität können anhand der aeroben Leistungsfähigkeit gemacht werden, was der kardiorespiratorischen Fitness entspricht. Sie bezeichnet die Fähigkeit des respiratorischen und Herz-Kreislauf-Systems den gesteigerten Sauerstoffbedarf unter körperlicher Belastung zu decken [19] und werden als maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) quantifiziert. Diese bezeichnet die höchstmögliche Menge an Sauerstoff, die unter schwerer körperlicher Belastung aufgenommen werden kann [19, 23]. Da der $VO_2\text{max}$ indirekt alle für die körperliche Leistungserbringung relevanten Mechanismen (äußere Atmung, pulmonaler Gasaustausch, Herzzeitvolumen, muskuläre Sauerstoffaufnahme bzw. -verbrauch) einbezieht, gilt er als Brutto-Wert der kardio-pulmonal-metabolischen Kapazität [24]. Er wird in der Regel über einen Stufentest in der Spiroergometrie ermittelt [23].

1.2.2 Physiologische Veränderungen unter körperlicher Aktivität

Unter körperlicher Aktivität müssen der Energiemetabolismus und die Herz-Kreislauf- und Lungentätigkeit gesteigert werden, um den erhöhten Sauerstoff- und Nährstoffverbrauch der Muskulatur zu decken. Dazu werden die Hauptenergeträger, Kohlenhydrate und Fette, langfristig auch aus systemischen Energiedepots bezogen [19, 25]. Diese Mobilisation von Glukose und freien Fettsäuren wird durch die hormonelle Induktion einer katabolen Stoffwechsellage erreicht (sinkende Insulinkonzentration bei steigender Konzentration der antagonistischen Hormone Glukagon und Katecholamine) [19, 22, 25]. Auch die myozelluläre Aufnahme der Energiemetabolite und deren Oxidation wird

gesteigert. Diese Anpassung erfolgt einerseits insulinunabhängig und steigert folglich die Glukoseverwertung trotz möglicher Insulinresistenz [19, 25]. Andererseits nimmt auch die insulinabhängige Glukoseverwertung und mithin die periphere Insulinwirkung in Myo- und Hepatozyten zu [19, 22, 25]. Diese ist nach körperlicher Belastung wichtig, um die Energiedepots durch eine anabole Stoffwechsellage schnell wieder aufzufüllen. Sekundär wirkt sich die verbesserte insulinabhängige Glukoseverwertung auch auf die postprandiale Stoffwechsellage aus, wodurch rascher wieder eine Normoglykämie hergestellt wird [19, 25]. Diese akuten Anpassungsmechanismen scheinen sich bei regelmäßiger körperlicher Belastung auch längerfristig zu manifestieren. So verbessert sich die Insulinsensitivität und mithin Glukosetoleranz, was zu einer langfristigen Reduktion des Blutzuckerspiegels sowie des Insulinspiegels führt [26-28].

Ähnliche Effekte zeigen sich auch auf die Blutfettwerte: langfristig kann unter regelmäßiger körperlicher Belastung ein Anstieg der kardioprotektiven *high density lipoproteins* (HDL) bei gleichzeitiger Reduktion der artherogenen *low density lipoproteins* (LDL) und mithin eine Verbesserung des HDL/LDL-Quotienten gezeigt werden [26, 27].

Durch diese Senkung der Glukose- und Insulinkonzentration sowie der Lipidämie bessert Sport das kardiovaskuläre Risikoprofil [22, 26, 28]. Auch ist regelmäßige körperliche Aktivität mit reduzierten Entzündungsmarkern, wie CRP und inflammatorischen Zytokinen assoziiert [22]. Hinzu kommt der direkte, positive Effekt körperlicher Aktivität auf die Herz-Kreislauf-Parameter: der Blutdruck und die Gefäßsteifigkeit nehmen ab [22, 28]. Synergistisch wirkt die verbesserte Insulinsensitivität und die abgemilderte Hyperinsulinämie, welche laut *American Association of Diabetes* mit arteriellem Hypertonus in Verbindung stehen und als Risikofaktor für Artherosklerose und koronare Herzkrankheit anzusehen sind [25, 28].

Diese Effekte sind vor allem bei metabolischen Erkrankungen, wie dem metabolischen Syndrom oder Diabetes mellitus von großer Relevanz [29]. Hier verbessert körperliche Aktivität nicht nur deutlich das kardiovaskuläre Risikoprofil, sondern wirkt auch der Progression zum Diabetes mellitus Typ 2 und mithin seinen schwerwiegenden Endorganschäden entgegen. Deshalb ist Sport als hoch effektive therapeutische und präventive Therapie für PatientInnen des metabolischen Syndroms bzw. des Prädiabetes sowie des Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) anzusehen.

1.2.3 Einfluss körperlicher Aktivität auf das ZNS

Verschiedene Studien berichten über einen positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf die mentale Fähigkeit: körperliche Fitness verbessert demnach die kognitiven Leistungen – vornehmlich für Aspekte der Exekutivfunktion, wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, multitasking, kognitive Flexibilität bzw. Inhibition und Wortflüssigkeit [6, 30-32].

Diese Auswirkungen werden indirekt – über Einflüsse auf kardiovaskulärer und metabolischer Ebene, aber auch direkt – auf Ebene der funktionellen und strukturellen Integrität des Gehirns vermittelt. In besonderem Maße senkt regelmäßige sportliche Betätigung die kardiovaskulären Risikofaktoren, wie den arteriellen Blutdruck, die Hyper- bzw. Dyslipidämie und die Hyperglykämie bzw. Hyperinsulinämie, die wiederum mit kognitiven Defiziten bei gesunden Älteren verbunden sind [33, 34]. Ursächlich sind hier die verminderte Progression hämodynamisch bedingter Gehirnschäden – wie klinischen und subklinischen Schlaganfälle oder den altersassoziierten *white matter lesions* – sowie die Verbesserung der zerebralen Perfusion [14, 15, 29, 35-38]. Durch den modulierenden Einfluss auf die Glukosehomöostase werden zudem die neurodegenerativen Folgen einer chronischen Hyperglykämie und Hyperinsulinämie (siehe unten) abgewendet oder zumindest abgemildert [27, 29, 39]. Auch über die Reduktion des (viszeralen) Fettgewebes wirkt körperliche Aktivität indirekt neuroprotektiv – denn ein hoher Körperfettanteil wirkt bspw. über eine chronisch systemische Entzündungsreaktion oder eine erhöhte Blutviskosität neurotoxisch und ist somit assoziiert mit zerebraler Atrophie, einer schlechteren mikrostrukturellen Integrität großer Fasertrakte (bspw. dem cingulum) und einer schlechteren kognitiven Leistung [2, 33, 40, 41]. Somit wirkt sich regelmäßige physische Betätigung über metabolische und kardiovaskuläre Modifikation positiv auf maßgebliche Risikofaktoren des kognitiven Alterns und Demenz aus und zeigt eine neuroprotektive Wirkung [21, 42]. Außerdem verbessert körperliche Aktivität auch auf direkte Weise die zerebrale Blutversorgung, indem es die Neubildung von Blutgefäßen stimuliert und die vasodilatatorische Reaktivität der kleinen Blutgefäße verbessert, was gemeinsam mit dem erhöhten Herz-Kreislauf-Volumen bei körperlicher Aktivität die zerebrale Perfusion und mithin Stoffwechselaktivität steigert [14, 15, 43]. Verschiedene Studien deuten zudem auch auf einen direkten Einfluss körperlicher Aktivität auf die zerebrale Struktur und Funktion hin: So reduziert oder gar kompensiert aerobes Training die altersbedingten Volumenverluste bspw. der Grauen Substanz im Hippocampus und Frontallappen [44], oder auch der Weißen Substanz im corpus callosum [45]. Des Weiteren korreliert die kardiorespiratorische Fitness mit der mikrostrukturellen Integrität

wichtiger intrazerebraler Faserverbindungen [41] sowie präfrontaler und temporaler Cortexareale [40]. Diese Zusammenhänge sind sehr komplex und bislang nur wenig verstanden. Vermutet werden aber auch Effekte basierend auf einer sport-induzierten Neurogenese (Stimulation von Proliferation, Wachstum und Überleben von Nervenzellen im gyrus dentatus des HC) [8, 43, 46]. Auch steigert regelmäßige körperliche Betätigung die aufgaben-assoziierte Aktivierung korrespondierender Gehirnareale, wie bspw. frontaler und parietaler Regionen der Aufmerksamkeitskontrolle [37, 47] und zeigt damit einen neuromodulatorischen Einfluss. In den letzten Jahren kamen auch Studien auf, die einen positiven Einfluss körperlicher Fitness auf die räumliche und verbale Gedächtnisfunktion berichteten, einhergehend mit zellulären und makroskopischen Strukturveränderungen im Hippocampus [48]. Im Tiermodell konnten sogar Effekte auf neurozellulärer Ebene gezeigt werden, welche die neuronale Transmission und synaptische Plastizität modulieren [4, 8, 49, 50]. Man vermutet, dass diese Effekte durch Botenstoffe wie Neurotrophine (als Beispiel den *brain derived neurotrophic factor*, BDNF) und andere Wachstumsfaktoren vermittelt werden, deren Synthese unter regelmäßiger körperlicher Aktivität gesteigert wird [21, 43, 51].

1.3 Regulation des Blutzuckerspiegels

1.3.1 Überblick und Einflussgrößen

Der Blutzuckerspiegel (BZS) bezeichnet die Konzentration freier Glukose im Plasma, welche unter physiologischen Bedingungen im Nüchternzustand zwischen 70 und 99 mg/dl relativ konstant gehalten wird [52]. Dazu ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Hormone, allen voran den antagonistischen Peptidhormonen Insulin und Glukagon, und deren unterschiedliche Wirkung auf die Zielorgane – Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe – notwendig (siehe Abb. 1.1).

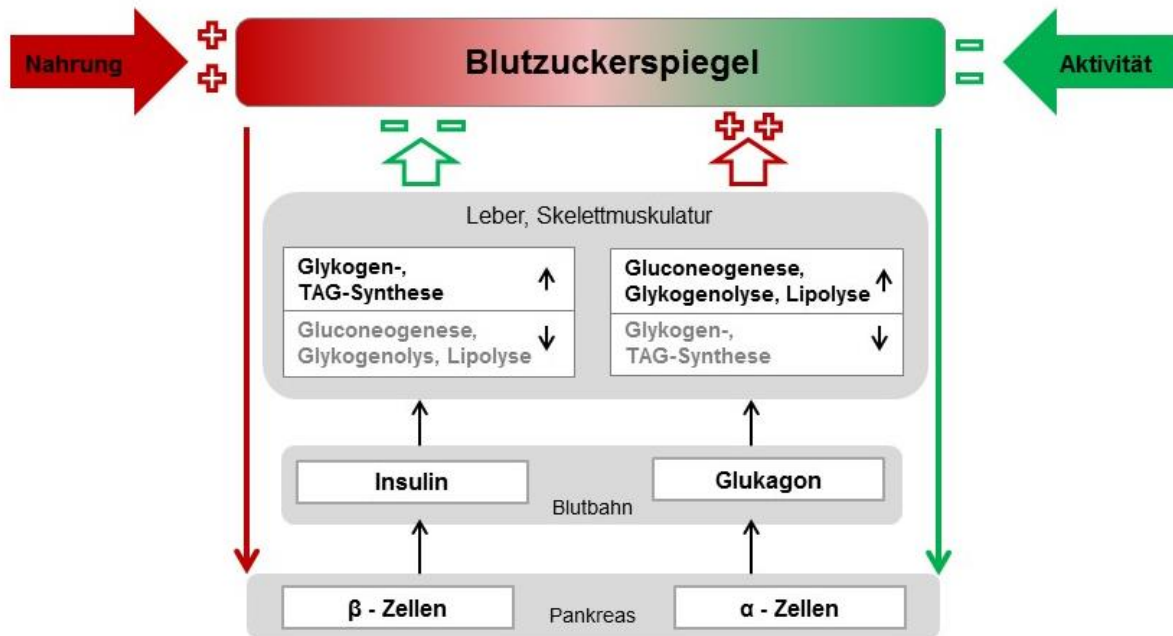


Abb. 1.1: Regulation des Blutzuckerspiegels

Gezeigt sind die beiden hormonellen Gegenspieler Insulin und Glukagon, die antagonistisch auf die Stellgrößen der Glukosehomöostase wirken und somit den BZS konstant halten; Glukagon (synthetisiert in den α -Zellen des Pankreas) wirkt katabol und stimuliert die Glykogen- und Lipolyse sowie die Glukoneogenese, um den BZS bei Nahrungskarenz zu erhöhen und damit die Energieversorgung des Organismus sicher zu stellen. Insulin (synthetisiert in den β -Zellen des Pankreas) dient der BZ-Senkung nach Nahrungsaufnahme, indem es die Glykogen- und Triacylglyceridsynthese stimuliert und gleichzeitig die Glykogen- bzw. Lipidolyse sowie die Glukoneogenese hemmt. Damit bewirkt es die Speicherung und Senkung der temporär überschüssigen Plasmaglukose.

Als Schlüsselhormon der Glukoregulation gilt Insulin, welches durch ein sensibles Wechselspiel aus Insulinsekretion und Insulinwirkung einen relativ konstanten Blutzuckerspiegel gewährleistet. Die kurzfristige Wirkung besteht in der postprandialen Senkung des BZS. Hierzu stimuliert Insulin die Glukoseaufnahme und -verarbeitung in den Zielzellen und aktiviert – je nach Zelltyp – die Glykogensynthese bzw. die TAG-Synthese. Gleichzeitig hemmt es die katabolen Gegenprozesse der Lipolyse, Glykogenolyse sowie die Glukoneogenese. Langfristig stimuliert es das Wachstum und die Proteinsynthese und gilt daher das wichtigste anaboles Hormon [53].

1.3.2 Mechanismen der pathologischen Glukoregulation

Eine pathologische Glukosetoleranz bzw. Insulinresistenz bedingen einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel und stellen das Vorstadium des Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) bzw. Kardinalsymptome des metabolischen Syndroms dar.

	Gesund (normal fasting glucose, NFG)	Diabetes mellitus	Impaired fasting glucose (IFG)	Impaired glucose tolerance (IGT)
Nüchtern- Plasmaglukose	< 100 mg/dl	≥ 126 mg/dl	100 – 125 mg/dl	< 126 mg/dl
2h-Plasmaglukose nach oGTT	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl		140 – 199 mg/dl
ergänzend		HbA1c ≥ 6,5%	HbA1c 5,7 - 6,4%	

Tab. 1.1: Diagnosekriterien laut Deutscher Diabetes Gesellschaft

Aus: Supplement 2 „Die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft“, Aktualisierte Version 2012 [54]
oGTT = oraler Glukosetoleranztest; HbA1c = glykiertes Hämoglobin A1c oder Glykohämoglobin

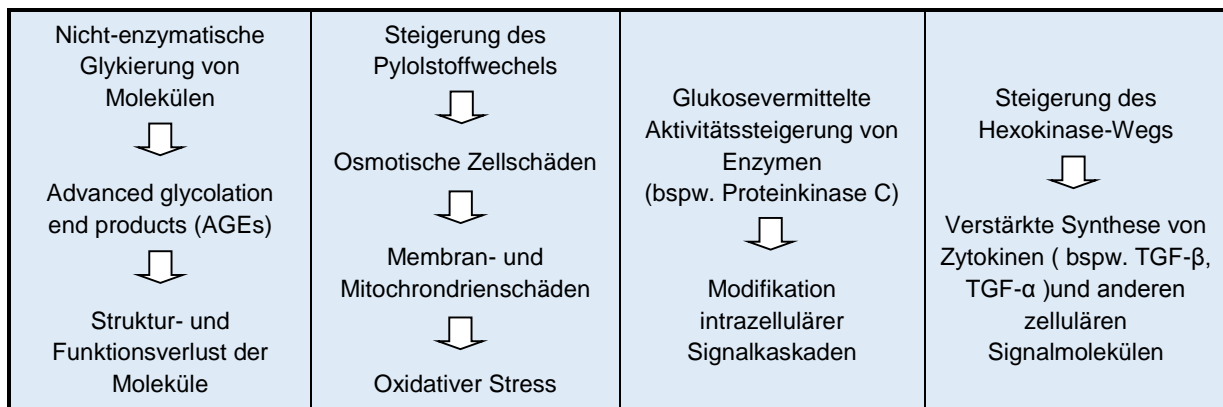
Eine pathologische Glukoseregulation mit den dazugehörigen hormonellen Verschiebungen und Stoffwechsellentgleisungen stellt eine sequenzielle Entwicklung dar und beruht auf vielfältigen Ursachen. Neben der genetischen Prädisposition gehören Umwelt- und Lebensstilfaktoren, wie Alter und vor allem fettreiche und hyperkalorische Ernährung, Bewegungsmangel und schließlich Übergewicht zu den maßgeblichen Faktoren.

Schon viele Jahre vor der Diagnose eines DMT2 ist eine periphere Insulinresistenz vorhanden, welche als grundlegende Problematik der metabolischen Dysregulation sowie als Verbindung zu der oft assoziierten arteriellen Hypertonie sowie Adipositas angesehen wird [2, 33, 52]. Diese reduzierte Insulinsensitivität ist multifaktoriell bedingt, besonders aber mit einem hohen viszeralen Fettgehalt (durch zytotoxische Wirkung – Lipotoxizität) assoziiert [33, 52]. Zunächst kann die reduzierte Insulinwirksamkeit durch eine gesteigerte pankreatische Insulinsynthese kompensiert werden. Dadurch liegt eine Insulinresistenz mit sekundärer Hyperinsulinämie bei noch normalen Blutzuckerwerten vor [33, 52]. Synergistisch wirken eine dauerhaft hyperkalorische Ernährung (verstärkte Insulinsekretion) und Bewegungsmangel (senkt die insulin-unabhängige Glukoseverwertung, was ebenfalls die Insulinsekretion steigert). Es entsteht ein circulus vitiosus, da die chronische Hyperinsulinämie zur sekundären down-Regulation der Insulinrezeptoren in den insulinsensitiven Geweben führt und die periphere Insulinresistenz somit weiter verstärkt wird. Mit Fortschreiten der Insulinresistenz, die aufgrund einer zunehmenden Dysfunktion der β -Zellen nicht mehr durch Mehrsekretion kompensiert werden kann, stellt sich ein relativer Insulinmangel ein. Dadurch sinkt die insulinabhängige Glukoseverwertung stark ab – die sog. Glukoseintoleranz etabliert sich - und es kommt zu erhöhten postprandialen und Nüchtern-Blutzuckerwerten. Diese chronische Hyperglykämie wirkt zytotoxisch (Glukotoxizität) und alteriert die β -

Zellfunktion [52]. Durch die inadäquate Insulinsekretion bei gleichzeitig verringerter Insulinwirksamkeit stellt sich eine katabole Stoffwechsellage ein: mit dauerhaft desinhibierter Glykogen- und Lipolyse sowie Glukoneogenese steigen die Plasmaglukose- und Lipidkonzentration weiter an. Es etabliert sich das Stadium des absoluten Insulinmangels, der von einem stark erhöhten BZS begleitet wird. Diese Progression von Insulinresistenz bzw. Glukoseintoleranz stellt ein Kontinuum dar – wird es nicht durch eine konsequente Lebensstiländerung unterbrochen, stellt sich ein Diabetes mellitus Typ 2 ein. Dies birgt aber zugleich die Möglichkeit durch Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität der Manifestation eines DMT2 und seinen organschädigenden Folgen entgegenzuwirken.

1.3.3 Folgen einer chronischen Hyperglykämie und Hyperinsulinämie

Als Ursache der Endorganschäden des DMT2 wird vor allem die Hyperglykämie angesehen. Dieser Glukotoxizität liegen verschiedene Pathomechanismen zugrunde [35, 36, 55]:



Tab. 1.2: Schädigungsmechanismen einer chronischen Hyperglykämie

Die chronische Hyperglykämie gilt als Ursache der diabetischen Gewebeschäden und folgenden Endorgan-schäden. Gezeigt sind die vier Pathomechanismen für diese Schädigungen.

Diese Prozesse spielen sich vornehmlich an den Endothelien der kleinen Gefäße ab und führen zu vaskulo-endothelialen Schäden [36]. Außerdem wird die Synthese prokoagulatorischer Signalstoffe sowie proinflammatorischer Zytokine (wie TNF- α, IL-6) stimuliert, welche zusätzlich atherosklerotisch bzw. zytotoxisch wirken [36, 55, 56]. Diese hyperglykämie-induzierte Mikroangiopathie beeinträchtigt die funktionelle Integrität und Reaktivität der kleinen Gefäße [55]. All diese Prozesse wirken additiv und beeinträchtigen die Gewebepfusion, was langfristig in einer Organschädigung resultieren kann – auch des zentralen Nervensystems.

1.3.4 Blutzuckerspiegel und Kognition

Das zentrale Nervensystem (ZNS) deckt seinen enormen Energiebedarf zu etwa 90% durch Glukose [57]. Dabei ist es von der externen, insulinunabhängigen Glukosezufuhr über die Blutbahn abhängig und zählt somit zu den glukoseabhängigen Geweben [35, 58]. Dabei liegt eine kompartimentierte Glukoseregulation vor, welche in aktiven Arealen sogar zu lokal begrenzten, funktionellen Hypoglykämien führen kann (Tierstudien) [58]. Damit einhergehend verbessert eine kurzfristige Glukoseeinnahme die kognitiven Leistungen – vor allem bei älteren ProbandInnen und solchen mit gestörter Glukoseregulation [39, 59]. Dieser positive Effekt einer kurzfristigen Glukoseapplikation kehrt sich jedoch bei chronisch erhöhter Glukosekonzentration um und führt dann zu einer verschlechterten kognitiven Leistung [39]. So bleibt die oben beschriebene funktionelle Hypoglykämie bei einer chronischen Glukoseintoleranz über längere Zeit bestehen. Gründe hierfür sind die Beeinträchtigung der vaskulären und metabolischen Kompensationsmechanismen auf Ebene der mikrovaskulären Endothelien [35, 58, 60]. Daraus resultiert ein Zustand der Minderversorgung – eine Hypoglykämie und Hypoxie – welcher die Neurone als sehr stoffwechselaktive und zudem glukoseabhängige Zellen langfristig schädigt [39, 58, 59, 61]. Hinzukommt die direkte Zellschädigung durch eine chronische Hyperglykämie, basierend auf den oben beschriebenen Mechanismen. Zerebral sind hiervon sowohl die Endothelzellen vor allem kleiner Gefäße, als auch Neurone selbst betroffen. Es resultieren vaskuläre (ischämische Marklagerläsionen, kortikale und in besonderem Maße hippocampale Atrophie) und metabolische Schäden des Gehirnparenchyms [62, 63]. Auch auf neuromolekularer Ebene sind Veränderungen durch eine gestörte Glukoregulation nachgewiesen worden: in Tierstudien sind die Neurogenese und mithin neuronale Dichte sowie die elektrophysiologische Aktivität betroffen [64, 65]. Diese Beeinträchtigungen der Funktion und Integrität des Gehirns könnten die Ursache behavioral-kognitiver Folgen sein, welche vor allem im Stadium des pathologisch erhöhten BZS – dem DMT2 – deutlich werden: zahlreiche Studien zeigen, dass DM die kognitive Leistung – besonders die Gedächtnisfunktion, aber auch die Exekutivfunktion und die Aufmerksamkeit beeinträchtigt [35, 60, 66].

Insgesamt werden durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel das zerebrale Altern und der damit einhergehende kognitive Abbau beschleunigt und das Demenzrisiko deutlich erhöht (siehe Abb. 1.2) [35, 55, 60, 67].

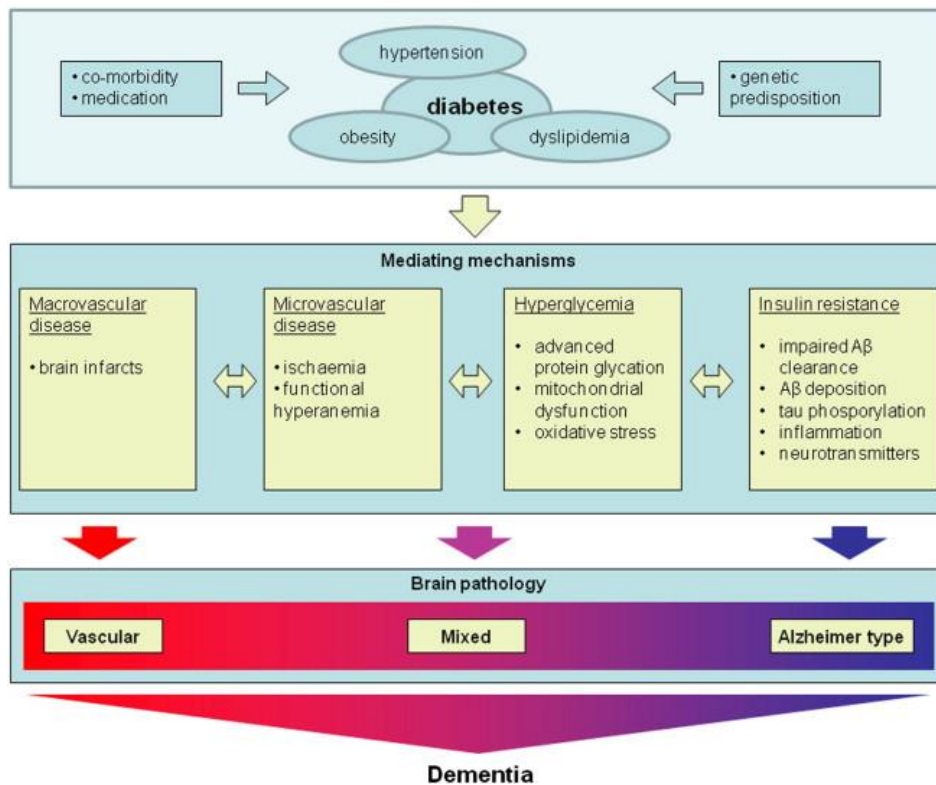


Abb. 1.2: Diabetes als Risikofaktor für Demenz

Mögliche Verbindungen zwischen Diabetes und Demenz, die das erhöhte Demenzrisiko (sowohl vaskulärer, als auch Alzheimerdemenz) erklären könnten. Insulinresistenz kann den zerebralen Metabolismus substantiell modifizieren, eine Inflammation induzieren und die Vaskularisierung beeinträchtigen. Darüber hinaus interferiert es direkt mit dem Stoffwechsel des Amyloid und tau-Proteins und mithin dem Pathomechanismus der Alzheimerdemenz. Hyperglykämie kann zu mitochondrialen Schäden und dadurch oxidativem Stress führen, was zytotoxisch wirkt und den Alzheimer-Pathomechanismus verstärkt. (aus: L.G. Exalto et al., An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease, *Experimental Gerontology*, 2012, Volume 47, Issue 11, S. 858 – 864).

Auch Insulin zeigt bei kurzfristiger Applikation (bei gleichzeitiger Glukosezufuhr) zunächst positive Wirkungen auf Lern- und Gedächtnisleistungen, beeinträchtigt kognitive Leistungen aber bei langfristig erhöhten Konzentrationen [12, 39, 56]. Der Nachweis des Hormons und seiner Rezeptoren im ZNS (mit besonders hoher Konzentration im limbischen System) weist auf einen möglichen direkten neuronalen Einfluss hin, wobei die physiologische Funktion im ZNS noch weitgehend unbekannt ist [35, 39, 55, 68, 69]. Es werden metabolische, neurotrophe und neuromodulatorische Wirkungen vermutet [69]. So beeinflusst Insulin in vitro die elektrochemische Aktivität von hippocampalen Nervenzellen und die Freisetzung von Neurotransmittern sowie Neurotrophinen in vivo [35, 68, 69]. Vermutlich hat es auch Einfluss auf den zerebralen Glukosemetabolismus (analog zur peripheren Funktion) [70]. Eine chronische Hyperinsulinämie hingegen führt zu einer Beeinträchtigung kognitiver Leistungen und verstärkt den kognitiven Abbau bei gesunden Älteren [35, 71]. Zudem scheint Insulin einen direkten Einfluss auf den Pathomechanismus des Morbus Alzheimers zu haben [2, 56]. Hiernach sinkt die

Clearance des Amyloid- β und steigt die Phosphorylierung der Tauproteine – beides pathognomonische Korrelate der Alzheimerdemenz [36, 69].

Insgesamt scheinen pathologische Blutglukose- und Insulinkonzentrationen langfristig einen negativen Einfluss auf die neuronale Struktur und Funktion zu haben.

1.4 Kognition

Der Begriff Kognition stammt vom lateinischen Wort *cognitio*, was so viel bedeutet wie Kennenlernen oder Erkennen und bezeichnet die Gesamtheit aller höheren mentalen Prozesse, wie Objekterkennung, Aufmerksamkeit und Bewusstsein, exekutive Kontrolle, Gedächtnis und Sprache. Diese verschiedenen kognitiven Domänen werden durch spezifische Gehirnareale vermittelt, welche in enger Interaktion miteinander stehen. Durch verschiedene neuropsychologische Tests kann die Leistung der einzelnen kognitiven Domänen und der dazugehörigen Areale beurteilt werden (siehe unten). In Hinblick auf die durch uns getesteten Leistungen werde ich mich im Folgenden auf die Exekutivfunktion und das Gedächtnis, dabei insbesondere das deklarative Gedächtnis und sein anatomisches Korrelat – den medialen Temporallappen, beschränken.

1.4.1 Exekutivkontrolle

Die exekutive Kontrolle ist die mentale Fähigkeit unser Verhalten planen und zielgerichtet lenken zu können, indem die dazu notwendige Informationsprozessierung initialisiert, kontrolliert und moduliert wird [72]. Hierfür ist es unerlässlich auf schon vorhandene Kenntnisse und Erfahrungen zurück zu greifen. Entscheidend dafür ist das Arbeitsgedächtnis und das neuroanatomische Korrelat des präfrontalen Cortex, welcher die Modifikation und Kombination aktueller Sinneseindrücke mit rekapitulierten Gedächtnisinhalten gewährleistet [72]. Die kognitive Kontrolle stellt die Schaltfläche dar, wodurch unser Wissen, Motivation und Ziele unser Handeln modifizieren oder gar inhibieren können [72].

1.4.2 Gedächtnis

Das Gedächtnis liefert die Basis, wodurch unser Wissen unser aktuelles Handeln beeinflussen kann. Das Gedächtnis wird nach aktuellen Modellen anhand zeitlicher oder qualitativer Aspekte untergliedert. Entsprechend der zeitlichen Persistenz von Gedächtnisinhalten unterscheiden wir das Arbeitsgedächtnis (auch Ultrakurzzeitgedächtnis), das Kurzzeitgedächtnis (wichtig zur Enkodierung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten) und schließlich das Langzeitgedächtnis (dient

der dauerhaften Speicherung der Gedächtnisinhalte). Das LZG untergliedert sich je nach Bewusstwerdung des Lern- und Abrufvorgangs und der Inhalte weiter in das deklarative (explizite) und nicht-deklarative (implizite) Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis enthält Informationen und Wissen, welche bewusst erlernt wurden, willkürlich abgerufen und verbal ausgedrückt (deklariert) werden können. Es beinhaltet das semantische (allgemeines Faktenwissen, Sprach- und Objektkenntnisse) und das episodische Gedächtnis (selbst erlebte persönliche Ereignisse, autobiografische Erfahrungen).

1.4.3 Die Rolle des Hippocampus

Die deklarative Gedächtnisleistung basiert substantziell auf der funktionelle Einheit des medialen Temporallappens (MTL), da dieser der Enkodierung, Konsolidierung und dem Abruf dieser Gedächtnisinhalte dient [73]. Eine entscheidende Rolle kommt dabei der Hippocampusformation (beinhaltet den entorhinalen cortex, tractus perforans, Gyrus dentatus, das Ammonshorn mit seinen Regionen CA1-CA3) zu, was durch die schweren Gedächtnisdefizite im Zuge der Alzheimer-Demenz (welche schon früh zu einer Hippocampusatrophie führt) verdeutlicht wird. Der Hippocampus (HC) dient der assoziativen, relationalen Einordnung verschiedenster Informationen in die räumliche, zeitliche und kontextuelle Umgebung und mithin unserer Orientierung in diesen Aspekten [73], siehe Abb. 1.3.

Er dient also der übergeordneten, integrativen Einordnung verschiedener Informationen über was, wann und wo – sei es bei der Enkodierung aktueller Ereignisse, oder dem Abruf von Erinnerungen.

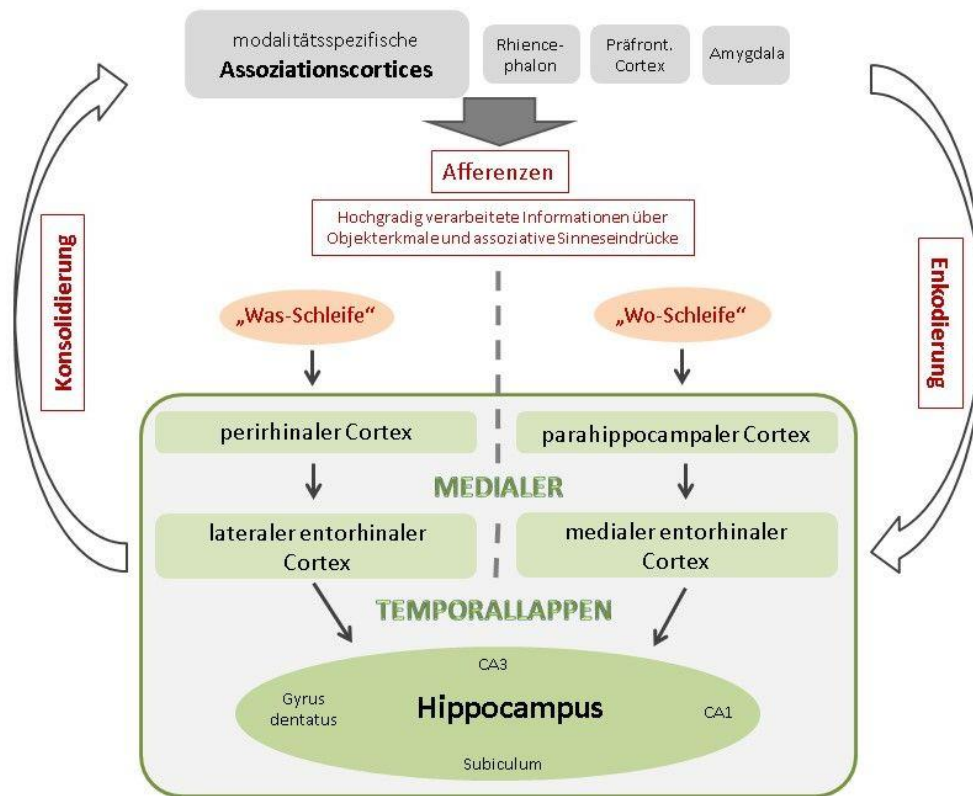


Abb. 1.3: Deklaratives Gedächtnis und medialer Temporallappen

Gezeigt ist die Funktion des medialen Temporallappens bei der Enkodierung und Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Dabei sind die Afferenzen getrennt nach Inhalten über das „was“ und das „wo“ von Ereignissen bzw. Objekten und konvergieren erst im Hippocampus, wo die kontextuelle Integration erfolgt. Zur Konsolidierung werden die konvergierten Informationen in die entsprechenden neokortikalen Assoziationsareale transferiert.

1.5 Synopsis und Fragestellung

Ein gesunder Geist lebt in einem gesunden Körper – nur Sprichwort oder wissenschaftlich fundierter Präventionsansatz gegen neurodegenerative Prozesse? Zahlreiche Studien zeigen, dass eine hohe Fitness den Beginn und das Risiko demenzieller Erkrankungen verzögert bzw. reduziert und dem kognitiven Alterungsprozess entgegenwirkt [8, 14, 15, 50, 74].

Durch die Wirkungen auf metabolischer und kardiovaskulärer Ebene wirkt körperliche Aktivität positiv auf wichtige neurostrukturelle und hämodynamische Risikofaktoren und mithin kognitive Alterungsprozesse. Auf struktureller Ebene reduziert körperliche Aktivität die altersbedingte Atrophie zahlreicher Gehirnareale, bessert die neuronale Konnektivität und synaptische Plastizität [17, 18, 50]. Auch auf funktioneller Ebene zeigen sich direkte Effekte, wonach körperliche Aktivität die kognitive Leistung verbessert und die neuronale Aktivität modifiziert [17, 18, 50]. Diese Effekte sind prädominant für exekutive, geringfügig auch für mnestiche Leistungen und mithin besonders für vulnerable Funktionen

altersbedingter Schädigung [50, 75]. Möglicherweise könnte also körperliche Fitness altersbedingten strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen und dem damit verbundenen kognitiven Rückgang entgegenwirken.

Auf der anderen Seite werden strukturelle und funktionelle Folgen von DM für das Gehirn und die Kognition diskutiert [1, 2, 39]. Entsprechend der kontinuierlich progredienten Pathogenese und einer bereits viele Jahre vor Diagnosestellung des DMT2 vorhandenen Glukoseintoleranz, ist eine frühe neuronale Schädigung in dieser Phase des Prädiabetes zu befürchten. So gibt es Hinweise, dass auch ein nicht pathologisch erhöhter BZS oder Plasmainsulinspiegel mit zerebraler Atrophie und einer eingeschränkten kognitiven Leistung – vor allem der Gedächtnisfunktion - assoziiert sind [3, 34, 76, 77]. Diese diabetischen Vorstufen und häufige Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie und Adipositas – welche kumulative, schädigende Auswirkungen auf Struktur und Funktion des Gehirns haben – sind weit verbreitet und daher wichtige Angriffspunkte präventiver Maßnahmen. Gerade regelmäßige physische Aktivität verlangsamt das Fortschreiten dieser metabolisch-kardiovaskulären Symptomenkomplexe und wirkt den daraus resultierenden neurophysiologischen Veränderungen entgegen [21, 55, 75].

Um den Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die zerebrale Struktur und kognitive Leistung im Alter genauer zu untersuchen, initiierten wir eine prospektive Interventionsstudie mit gesunden älteren ProbandInnen. Die dabei erhobenen Daten der Eingangsuntersuchung stellen die Grundlage der hier vorliegenden Ergebnisse dar.

Die Analyse suchte mögliche Zusammenhänge neurokognitiver Struktur und Funktion mit der körperlichen Fitness sowie assoziierten Gesundheitsfaktoren zu eruieren. Dabei wurden vor allem zwei Aspekte beleuchtet: steht körperliche Fitness im Zusammenhang mit der neurokognitiven Struktur und Funktion im höheren Alter? Steht die Glukoregulation im Zusammenhang mit ebendiesen? In welchem Verhältnis stehen die körperliche Fitness und Glukoregulation zueinander bzw. vermittelt letztere einen möglichen Einfluss der körperlichen Fitness auf zerebrale Morphologie und Funktion? Bei der neuroanatomischen Untersuchung fokussierten wir uns vor allem auf die gedächtnisrelevante Struktur der Hippocampus.

Es ergeben sich daher folgende Fragestellungen:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen aerober Fitness und zerebraler Volumina oder der hippocampalen Mikrostruktur sowie der kognitiven Leistung?

- Stehen nicht-pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte oder eine Hyperinsulinämie im Zusammenhang mit erwähnten zerebralen Strukturparametern oder der neurokognitiven Funktion?
- Unterscheiden sich Personen unterschiedlicher Fitness oder mit unterschiedlichem Glukosestatus in ihrer zerebralen Struktur und Funktion?
- Und steht die Glukoregulation im Zusammenhang mit der körperlichen Fitness bzw. wichtiger noch; liegt eventuell ein Mediatoreffekt (und wenn, in welchem Ausmaß) der Glukoregulation für den Einfluss körperlicher Fitness auf hirnstrukturelle und -funktionelle Aspekte vor?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probandenrekrutierung

Die ProbandInnen wurden im Zeitraum von Januar 2011 bis September 2013 telefonisch und durch Flyer und Zeitungsannoncen rekrutiert. Eingeschlossen wurden gesunde, deutschsprachige RechtshänderInnen im Alter zwischen 55 und 80 Jahren ohne objektivierbare neurokognitive Einschränkungen. Ausgeschlossen wurden ProbandInnen mit Tumorleiden in den letzten fünf Jahren; zentralneurologischen Erkrankungen, wie bspw. Epilepsie; schweren Kopftraumata (mit Bewusstseinsverlust > 24h) oder pathologischen MRT-Befunden (relevante Atrophie, Schlaganfälle, Raumforderungen etc.) sowie aktuellen, behandlungsbedürftigen psychiatrischen Erkrankungen. Darüber hinaus galten auch internistische Pathologien – darunter ein manifester Diabetes mellitus, Hepatitiden oder die körperliche Leistungsfähigkeit einschränkende, kardiovaskuläre Erkrankungen (nicht aber ein gut eingestellter Hypertonus) als Ausschlusskriterien. Des Weiteren durften sie keine Kontraindikation für die MRT-Untersuchung oder die Teilnahme an der anschließenden Sportintervention vorweisen.

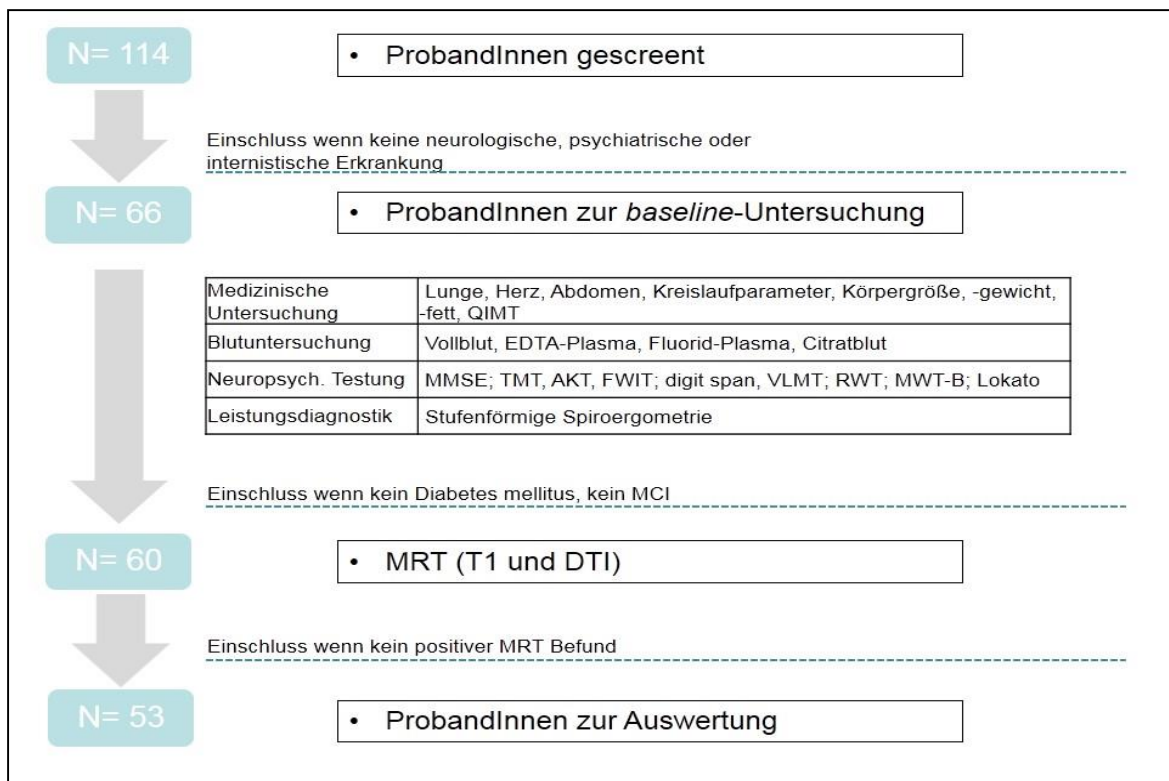


Abb. 2.1: Flussschema der Datenerhebung

Dargestellt sind die einzelnen Elemente der Eingangsuntersuchung, wodurch zum Einen die körperliche und geistige Gesundheit und damit Einschlusskriterien überprüft wurden. Zum Anderen wurden die studienrelevanten Daten mittels einer Leistungsdiagnostik und körperlich-medizinischen Untersuchung, neuropsychologischen Testung und kraniallem MRT erhoben.

Aufgrund dieser Ausschlusskriterien wurden von den 114 rekrutierten ProbandInnen schließlich nur 53 in die endgültige Auswertung einbezogen (siehe Abb. 2.1).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt und entspricht der „Deklaration von Helsinki“. Alle ProbandInnen wurden zu Beginn der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

2.2 Experimentelles Studiendesign

Die ProbandInnen wurden telefonisch zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Vorerkrankungen und regelmäßiger Medikation befragt und anschließend einer ausführlichen Eingangsuntersuchung unterzogen. Im Zuge dessen erfolgten eine Anamnese, eine körperliche (von Lunge, Herz, Abdomen; Körperfettmessung durch bioelektrische Impedanzmessung, sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (siehe Abb. 2.2), Ermittlung von Körpergröße und –gewicht sowie Hüftumfang) und schließlich eine neurologische Untersuchung (Hirnnerven, Reflexe, Motorik und Sensorik), um die medizinische Gesundheit und damit Eignung sicher zu stellen. Danach folgten eine vielseitige neuropsychologische Testung sowie eine spiroergometrische Leistungsdiagnostik und ein kraniales MRT.

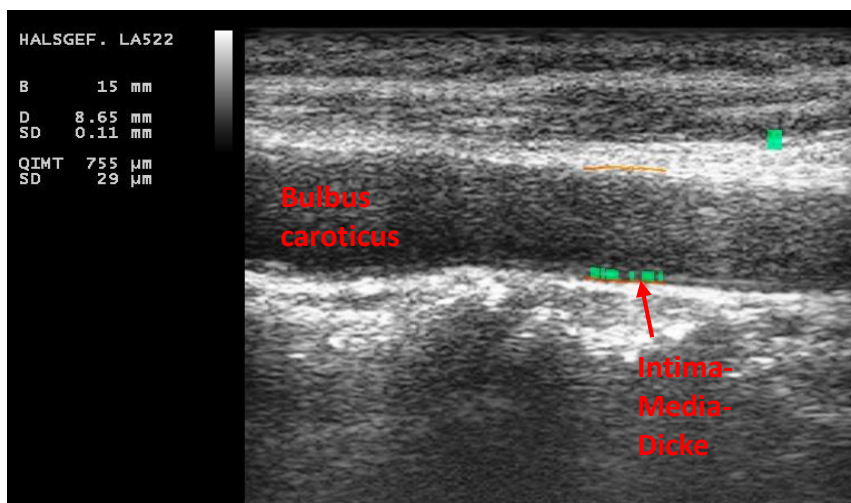


Abb. 2.2: Messung der Intima-Media-Dicke

Dargestellt ist ein Ultraschallbild der A. carotis communis. Die Intime-Media-Dicke wird in definiertem Abstand zur Bifurkation mittels bestimmt (farblich hervorgehoben)

Erfüllten die ProbandInnen die Studienkriterien, wurden sie für die sechsmonatige Interventionsstudie zugelassen. Die prospektive Studie ist doppelt geblindet und sieht

eine randomisierte Einteilung in eine Sport- und eine Kontrollgruppe vor (1. Gruppe: Ergometertraining 50-60% des VO₂max; 2. Gruppe: Gymnastik <30% des VO₂max je 3x/Woche unter Anleitung). Nach der Intervention ist eine Abschlussuntersuchung mit den gleichen Inhalten der Eingangsuntersuchung vorgesehen. Da die Auswertung der Intervention noch nicht vollständig abgeschlossen ist, basiert diese Arbeit auf den Querschnittsdaten der Eingangsuntersuchung.

2.3 Blutuntersuchung

Die Blutproben wurden morgens im Nüchternzustand entnommen. Es wurden Vollblut, EDTA-Plasma, Fluorid-Plasma und Citratblut abgenommen und durch das „Institut für medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam“ (IMD) ausgewertet. Neben dem kleinen Blutbild, den Leberparametern, den Blutfetten, der Koagulation und Kreatinin wurden folgende studienspezifische Daten erhoben:

Blutparameter	Einheit	Messmethode
Nüchtern glukose	mg/dl	Hexokinase-Assay
HbA1c	% und mmol/mol	Turbidimetrie
Insulin	µU/ml	ECLIA
HOMA-Index		Insulin x BZS / 405
Cholesterin	mg/dl	CHOD-PAP-Methode
HDL-Cholesterin	mg/dl	Enzymatischer Farbtest
LDL-Cholesterin	mg/dl	Enzymatischer Farbtest
LDL/HDL-Quotient		
Triglyceride	mg/dl	CHOD-PAP-Methode
Somatomedin	ng/ml	CLIA
TNF-alpha	pg/ml	CLIA
Interleukin 6	pg/ml	CLIA
CRP hoch sensitiv	mg/l	CLIA
BDNF	pg/ml	Enzymimmunoassay
Leptin	ng/ml	ELISA

Tab. 2.1: Studienspezifische Blutparameter

Dargestellt sind die studienrelevanten Laborparameter mit Einheit und Messmethode. HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment), ein Parameter zur Evaluierung der Insulinresistenz; ergibt sich aus der Division der Plasma-Insulinkonzentration durch den Blutzuckerspiegel. ECLIA = Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments. ELISA= enzyme-linked Immunosorbent Assay.

2.4 Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung wurde unter standardisierten Bedingungen (unter Vermeidung von Nebengeräuschen oder Störungen u.ä.) und in festgeschriebener Reihenfolge erhoben. Dabei wurden verschiedene Domänen der Kognition, wie

Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit, Arbeitsgedächtnis, verbale und räumliche Lern- und Gedächtnisfunktion sowie kristalline und fluide verbale Intelligenz getestet.

Kognitive Domäne	Testung mit Untertests	Messwerte
allgemeine kognitive Leistung	Mini-Mental-State-Examination	Punkte (max. 30)
deklaratives Gedächtnis	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Lokato	
Verbale Lern- und Merkfähigkeit		
Lernfähigkeit	Durchgänge 1 bis 5 (Summe Dg 1 bis 5)	Punkte (max. 75)
postdistractionelle Wiedergabe	Durchgang 5 minus 6 (Dg 5 minus 6)	Punkte (max. 0)
Konsolidierung im Langzeitgedächtnis	Durchgang 5 minus 7 (Dg 5 minus 7)	Punkte (max. 0)
	Wiedererkennen (VLMTwiedererk)	Punkte (max. 15)
räumliche Lern- und Merkfähigkeit		
Lernfähigkeit	5 Blöcke von je 4 Minuten	Prozent korrekt
Wiedererkennen	Passives (anhand <i>multiple choice</i>) und aktives Wiedererkennen der korrekten Position	Prozent korrekt
Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne (digit span) vorwärts und rückwärts	Punkte (max. 28)
Exekutivfunktion	TMT, Stroop, RWT	
visuospatiales Scannen, psychomotor. Fähigkeiten, sequenzielle Verarbeitung, selektive Aufmerksamkeit	Trail-Making-Test (TMT) Teil A	Zeit in sec.
zusätzlich mentale Flexibilität und Selektivität (Inhibitionsfunktion)	TMT Teil B sowie Stroop	Zeit in sec.
Wortflüssigkeit, semant. und lexikal. Wissen	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)	
Wortflüssigkeit, semantisches und lexikalisches Wissen	RWT mit Anfangsbuchstaben M, P, S und Kategorien Vornamen, Lebensmittel	Anzahl der Wörter/min
zusätzlich divergentes Denken	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) mit Kategorienwechsel (Anfangsbuchstaben G-R, Kategorien Sportarten-Früchte)	Anzahl der Wörter/min
kristalline Intelligenz	Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT)	Punkte (max. 37)
Konzentrationsfähigkeit und Vigilanz	Alterskonzentrationstest (AKT)	Zeit in sec.

Tab. 2.2: Inhalte der neuropsychologischen Testung

Zusammengefasst sind die getesteten Domänen und die dafür verwendeten Tests. Zu beachten sind die zahlreichen, komplexen Überschneidungen oder Erfassungen verschiedener Domänen anhand eines Tests, die hier nur vereinfacht benannt werden.

Mini-mental State Examination (MMSE)

Die neuropsychologische Untersuchung begann mit der *mini-mental state examination* zur allgemeinen Beurteilung der Kognition. Es werden zentrale kognitive Funktionen, wie die zeitliche und räumliche Orientierung, die Gedächtnisleistung, Sprache und Aufmerksamkeit getestet [78]. Er eignet sich daher manifeste, kognitive Defizite fest zu stellen, jedoch nicht um feine Unterschiede kognitiv gesunder ProbandInnen zu detektieren.

Das deklarative Gedächtnis prüften wir sowohl auf verbaler, als auch auf räumlicher Ebene:

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT dient der Beurteilung des verbalen, deklarativen Gedächtnisses. Dabei wird neben der Konsolidierungsleistung und dem Wiedererkennungsvermögen auch die Lernfähigkeit getestet [79]. In fünf Durchgängen werden den ProbandInnen wiederholt 15 semantisch unabhängige Begriffe vorgelesen, die sie nach jedem Durchgang möglichst vollständig wiedergeben müssen. Die Summe der wiedergegebenen Begriffe aus allen fünf Durchgängen entspricht der Gesamtlernleistung und gilt als Maß für die Lernfähigkeit und die Kurzzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses (Summe Dg 1 bis 5) [79]. Danach wird eine andere Liste, die Interferenzliste, mit 15 neuen Wörtern zur Ablenkung vorgelesen und von den ProbandInnen abgefragt. Direkt im Anschluss werden die ProbandInnen erneut gebeten, die erste Liste an Wörtern wieder zu geben (Dg 6). Dieser Durchgang beurteilt die postdistraktionelle Wiedergabe, oder *short term retrieval*. Subtrahiert man die Anzahl der hierbei wiedergegebenen Wörter von jener Anzahl aus dem fünften Durchgang (dem letzten Durchgang des Lernblocks), so erhält man die auf die Lernfähigkeit kontrollierte Verlustrate (Dg 5 minus 6) [37]. Schließlich wird diese Liste erneut nach 30 Minuten abgefragt (Dg 7), was als *long term retrieval* Auskunft über die Langzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses und mithin die Gedächtniskonsolidierung gibt [71]. Auch diese Wiedergabeleistung kann auf die Lernfähigkeit kontrolliert werden, indem man die Anzahl der nun reproduzierten Wörter von jener Anzahl aus dem fünften Durchgang (dem letzten Durchgang des Lernblocks) abzieht (Dg 5 minus 7). In unserer Auswertung werden wir ausschließlich die auf Lernfähigkeit kontrollierten Wiedergabeleistungen (*Dg 5 minus 6* bzw. *Dg 5 minus 7*) betrachten. Hohe Werte zeigen somit an, dass unabhängig von der Lernleistung viele Begriffe vergessen wurden bzw. nur wenige Wörter im Langzeitgedächtnis konsolidiert werden konnten. Schließlich wird das Wiedererkennen getestet, in dem eine Liste mit 50 Wörtern (bestehend aus den Wörtern der relevanten Liste und der Interferenzliste sowie 20 weiteren, semantisch oder phonematisch ähnlichen Begriffen) vorgelesen wird und die 15 Wörter der Lernliste erkannt werden müssen. Von den richtig wiedererkannten Wörtern werden die Fehler abgezogen (falsch positive Werte und nicht wiedererkannte Begriffe) (VLMT Wiedererkannte Wörter minus Fehler).

Lokato Test

Mittels des Lokato-Testes wurde die räumliche Lernfähigkeit- und Gedächtnisleistung evaluiert. An einem Computerprogramm sollen gezeigte Häuser ihren Positionen in einem virtuellen Stadtplan zugeordnet werden. Dabei folgen auf fünf Lerndurchgänge (in denen die Häuser auf verschiedenen Positionen – aber am häufigsten auf der zugewiesenen – auftauchen) zwei Wiedererkennungsdurchgänge [1].

Aufgabe des Probanden/der Probandin ist es die zugewiesene Position der einzelnen Gebäude nennen zu können.

Die exekutiven Leistungen wurden durch drei verschiedene Tests untersucht, wobei jeweils die Zeit bis zur vollständigen, korrekten Aufgabenerfüllung gemessen wurde bzw. im Falle der Wortflüssigkeit die Anzahl der genannten Wörter pro Minute.

Trail-Making-Test (TMT)

Der TMT besteht aus zwei Teilen: im ersten Teil (TMT Teil A) sollen zufällig auf dem Blatt verteilte Zahlen (von 1 bis 25) durch eine Linie chronologisch aufsteigend miteinander verbunden werden. Im zweiten Teil (TMT Teil B) sind es Zahlen und Buchstaben als zwei unterschiedliche Stimuli (Zahlen 1 bis 13, Buchstaben A bis L), die alternierend aufsteigend verbunden werden sollen (1-A-2-B-3-C...). Auch hier wird die Zeit bis zur Aufgabenlösung gemessen. Bei Fehlern wird der Proband/ die Probandin unterbrochen und darauf hingewiesen, was sich in der Testzeit widerspiegelt. Dadurch können das visuospatiale Scannen, die sequenzielle Verarbeitungsgeschwindigkeit und die selektive Aufmerksamkeit bzw. mentale Flexibilität getestet werden [80].

Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) (analog dem stroop-Test)

Der FWIT untersucht die Informationsverarbeitungsprozesse der Nomination (Geschwindigkeit der Namensfindung und Benennung) und der Alertness (Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung). Zudem gibt die letzte Testeinheit Aufschluss über die Selektivität (die Fähigkeit, dominierende Reaktionstendenzen oder Interferenzneigung zu inhibieren) und mithin die exekutive Inhibitions- oder Kontrollfunktion [81]. Dazu sind drei aufeinander folgende Testeinheiten notwendig, in denen jeweils unterschiedliche Ziele zu bearbeiten sind: zunächst müssen reine Farbwörter (bspw. rot, blau etc.) vorgelesen werden. Im zweiten Schritt müssen die Farben unterschiedlich bunt gedruckter Farbbalken benannt werden. Schließlich folgt im letzten Durchgang die Farb-Wort-Interferenz, bei der die Farbwörter in diskordanten Farben gedruckt sind (bspw. das Farbwort blau in roter Farbe gedruckt). Die

ProbandInnen sind angehalten die Farbe zu benennen, in der das Wort gedruckt ist. Die Zeit bis zur Erfüllung der Aufgaben wird gemessen. Bei Fehlern wird der Proband/die Probandin unterbrochen und korrigiert, was sich in der Testzeit niederschlägt. In der folgenden Auswertung wird ausschließlich der Interferenztest in Betracht gezogen.

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Das semantische und lexikalische Wissen, vorrangig aber die Wortflüssigkeit und das divergente Denken testeten wir anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstestes [82]. In jeweils einer Minute müssen so viele Wörter wie möglich zu entweder einem bestimmten Buchstaben (M, P sowie S) oder alternierend zu zwei verschiedenen Buchstaben gefunden werden (G und R). Dabei sind Wiederholungen (auch in zusammengesetzten Wörtern), Eigennamen und geografische Bezeichnungen ungültig. Dieser erste Durchgang gibt Auskunft über die formallexikalische Wortflüssigkeit, ein zweiter Durchgang über die semantische Wortflüssigkeit. In diesem zweiten Durchgang wird das gleiche Prinzip für bestimmte Kategorien („Vornamen“ sowie „Lebensmittel“) bzw. wieder zwei Kategorien im Wechsel („Sportarten“ und „Lebensmittel“) angewandt, wobei Wörter egal welchen Anfangsbuchstabens gefunden werden mussten. Dabei dienen die Kategorienwechsel der Begutachtung des divergenten Denkens und mithin der Exekutivfunktion [82].

Alterskonzentrationstest (AKT)

Der Test ist besonders zur Beurteilung der Konzentrationsfähigkeit und der Vigilanz geeignet [83]. Dabei muss in kürzester Zeit eine vorgegebene Figur unter verschiedenen anderen wiedererkannt und markiert werden.

Zahlenspanne

Mittels der Zahlenspanne wurden das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis untersucht (Bestandteil des Hamburger-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene, [84]). Hierbei muss der Proband/die Probandin die genannten Zahlenreihen unmittelbar wiederholen. Die Länge der Zahlenreihen nimmt dabei sukzessiv zu. Die maximale Größe beinhaltet neun Elemente. Zunächst ist der Proband/die Probandin angehalten die Zahlenreihen in gleicher Reihenfolge zu wiederholen, wodurch das Kurzzeitgedächtnis evaluiert wird. Anschließend sollen Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden, wodurch zusätzlich das Arbeitsgedächtnis getestet wird.

2.5 Erfassung von Lebensstil und affektivem Befinden

Durch den *Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität* (FKA) wurden allgemeine Lebensstilparameter, wie die Häufigkeit sportlicher Aktivität, das Essverhalten mit Nahrungszusammensetzung sowie die Konsumation von Genussmitteln (wie Tabak, Alkohol und Kaffee) ermittelt. Aus den Selbstangaben über die sportliche Betätigung (Dauer, Häufigkeit und Art des betriebenen Sports) wurde die Anzahl der Sporeinheiten pro Woche ermittelt (eine Einheit entspricht 60 Minuten, unabhängig der Sportart). Zudem wurde ein übergeordneter Lebensstilindex (*lifestyle score*) ermittelt, in den folgende Parameter einfließen: Umfang und Intensität der sportlichen Aktivität (anhand der Dauer und des spezifischen Kalorienverbrauchs der jeweiligen Sportarten, standardisiert anhand des Metabolischen Äquivalents, MET-Werte); alltägliche körperliche Belastung (bspw. im Garten oder an der Arbeit); Ernährungsgewohnheiten mit Menge und Art sowie Kalorienanzahl der Kost (zusammengefasst im Ernährungsindex: viel Obst und Gemüse, ebenso ungesättigte Fettsäuren, viele ballaststoffreiche Komponenten und wenig Zucker entsprechen bspw. einem hohen Punkte-Wert) und schließlich Menge der Genussmittel [32].

Mittels der *positive and negative affect scale* (PANAS) erhielten wir Auskunft über das emotionale Grundbefinden der ProbandInnen und weiterhin durch das *Beck-Depressions-Inventar* Hinweise auf eine mögliche Depression oder Angststörung [85-87]. Diese Tests dienten uns nur zum Ausschluss möglicher depressiver Grundleiden, fanden aber keinen Eingang in die weiteren Analysen.

2.6 Leistungsdiagnostik

Anhand der Spiroergometrie kann die kardiorespiratorische Fitness der ProbandInnen beurteilt werden [23, 24]. Dazu werden während körperlicher Belastung auf dem Fahrradergometer Parameter des Herz-Kreislaufsystems (wie Blutdruck und Puls) sowie des Respirationssystems (wie die Atemfrequenz, Atemvolumina und Gaskonzentrationen) und der kapilläre Laktatspiegel erhoben. Der Test beginnt mit einer Ruhephase von drei Minuten, in denen der Proband/die Probandin ruhig auf dem Fahrradergometer sitzt. Schließlich beginnt er/sie das Treten, zunächst für drei Minuten bei einem Widerstand von null Watt. Die Belastung wird nun nach einem fixen Stufenschema schrittweise gesteigert: alle drei Minuten wird der Widerstand um 25 Watt erhöht. Dabei sollte die Drehzahl zwischen 70 – 75/min konstant gehalten werden. Am

Ende einer jeden Belastungsstufe werden der Laktatspiegel und Blutdruck erhoben; EKG, Puls, Atemgase und Atemvolumina werden kontinuierlich erfasst. Außerdem wird anhand der Borg-Skala (zwischen 0=überhaupt keine Atemnot und 10=maximale Atemnot) die subjektive Anstrengung in regelmäßigen Abständen ermittelt. Der Test endet optimalerweise erst mit Ausbelastung des Probanden/ der Probandin [88, 89]. Als Abbruchkriterien gelten objektive Befunde, wie EKG-Veränderungen, Atemnot, oder stark erhöhte Blutdruckwerte (> 250/115 mmHg) [88, 89] sowie subjektive Erschöpfung. Aufgrund des Alters unserer Kohorte und der damit verbundenen gesundheitlichen Risiken einer Ausbelastung wurde die Testung oft schon vorher, mit subjektiver Erschöpfung der ProbandInnen abgebrochen (entspricht einem Wert von mindestens 16 auf der Borg-Skala). Es folgt die Erholungsphase, in welcher ohne Widerstand weitergetreten wird und die genannten Parameter nochmals nach 1, 3, 5 und 10 Minuten erhoben werden.

2.6.1 Auswertung der Spiroergometrie

Als zentrales Maß zur Quantifizierung der kardiorespiratorischen Fitness wird i.d.R. der maximale Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2\text{max}$) in ml/min ermittelt [19, 23, 24]. Dies ist die höchstmögliche Sauerstoffaufnahme unter Maximalbelastung, also zum Zeitpunkt der Ausbelastung. Der $\dot{V}O_2$ errechnet sich unter Nutzung des Atemminutenvolumens (Ventilation \dot{V}_E , dem Produkt der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (= Tidalvolumen V_T): $\dot{V}_E = AF * V_T$). Der $\dot{V}O_2$ kann nun aus dem Produkt \dot{V}_E mal der Differenz aus inspiratorischer und expiratorischer Sauerstoffkonzentration ($F_{I}O_2 - F_{E}O_2$) berechnet werden [90]:

$$\dot{V}O_2 \approx \dot{V}_E \cdot (F_{I}O_2 - F_{E}O_2)$$

Der Sauerstoffverbrauch wurde während der Spiroergometrie alle 30 Sekunden computer-gestützt errechnet. Der höchste Wert (typischerweise um den Zeitpunkt der Ausbelastung bzw. des Abbruchs aufgrund subjektiver Erschöpfung) kann als maximaler Sauerstoffwert gelten, da sich nachfolgend ein Plateau bzw. *levelling-off* des Sauerstoffverbrauchs einstellt. Da unsere ProbandInnen i.d.R. nicht bis zur absoluten Ausbelastung, sondern nur bis zur subjektiven Erschöpfung getestet wurden, liegt unseren Untersuchungen der $\dot{V}O_2\text{peak}$ (und nicht der maximale, also $\dot{V}O_2\text{max}$) vor. Zudem wurde er auf die Körpermasse der ProbandInnen gemittelt, woraus wir den relativen $\dot{V}O_2\text{peak}$ erhielten (angegeben in ml/min/kg KG).

2.7 Magnet-Resonanz-Tomographie

Bei der neurostrukturellen Analyse lag ein besonderer Fokus auf den Hippocampi, von welchen wir das Volumen sowie die Mikrostruktur untersuchten. Für die Volumenuntersuchung wählten wir die T1-gewichtete Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT), für die mikrostrukturelle Untersuchung die davon abgeleitete Diffusionstensor-morphometrie (DTI).

2.7.1 Diffusionstensor-morphometrie

Die DTI ist eine nicht-invasive Möglichkeit die mikrostrukturelle Architektur von verschiedenen Geweben zu untersuchen [91, 92]. Sie misst die mikroskopische, ungerichtete Motilität bzw. Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe und liefert damit indirekt Auskunft über die mikrostrukturelle Integrität von Geweben [77, 91, 92]. Damit könnte sie sogar eine höhere Sensitivität für altersbedingte Struktur-veränderungen und demenz-assoziierte Neurodegeneration haben als die konventionelle Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) [77, 93]. Unter verschieden-artiger, nicht-kollearer Ausrichtung eines magnetischen Gradienten werden zwei Aspekte der Diffusion detektiert: die Direktionalität der Molekülbewegung (als fraktionelle Anisotropie, FA) und die absolute Diffusionsrate (als mittlere Diffusivität oder *mean diffusivity*, MD) [93, 94]. Für jeden Voxel werden mithin das Maß (als MD) und die Direktionalität (als Tensor mit bestimmter Ausrichtung, gleich FA) der Diffusion berechnet (siehe Tab. 2.3) [94].

Gewebe	Liquor	Weißer Substanz
Charakteristik	keine zytologische Begrenzung isotrope Diffusion	Hohe Dichte und Auslenkung von Axonen Anisotrope Diffusion
DTI-Werte	Intensive Diffusion → MD-Werte hoch Ungerichtet → FA-Werte gering	geringe Diffusionsrate → MD gering hohe Direktionalität → FA sehr hoch

Tab. 2.3: Exemplarische DTI-Charakteristika zerebraler Gewebe

FA und MD werden – neben dem absoluten Wasseranteil eines Gewebes - maßgeblich von zellulären Barrieren und mithin der Zytoarchitektur beeinflusst [77, 91]. Im Liquor liegt eine intensive, ungerichtete Diffusion vor (gleichermaßen in alle Richtungen). In der Weißen Substanz hingegen ist sie durch die Axonmembranen und Myelinscheiden beeinträchtigt und erfolgt damit entlang dieser natürlichen Barrieren, also axial bzw. longitudinal zum Axonverlauf – sie ist mithin stark gerichtet.

Im Zuge neurodegenerativer Prozesse nimmt durch Zelluntergang, Unterbrechung der Zytoarchitektur und Demyelinisierung die zelluläre Integrität ab, der Wasseranteil im Gewebe steigt, was sich durch erhöhte MD- und verringerte FA-Werte widerspiegelt [91].

Insbesondere die MD erscheint als reliabler und sensitiver Marker der neuronalen Struktur auch der Grauen Substanz und könnte bspw. die Progression einer Alzheimer Erkrankung schon vor volumetrischen Veränderungen detektieren [37, 77, 91, 92, 95]. Damit würde die DTI Alterationen der Mikroumgebung noch im präklinischen Stadium erfassen - bevor sie also makroskopisch in herkömmlichen MR-Bildern sichtbar oder bei der neuropsychologischen Performanz relevant werden.

2.7.2 Datenakquirierung

Die MRT erfolgte mittels eines 32-Kanal 3 Tesla Ganzkörperscanners (Siemens) im *Berlin centre for Advanced Neuroimaging* der Charité. Zum einen wurde eine Sequenz hochauflösender, T1-gewichteter *magnetization prepared rapid gradient-echo* Bilder (time to repeat (TR): 1900ms; time to echo (TE): 2,52ms; Flipwinkel: 9°; 192 axiale Schichten mit einer Schichtdicke von 1mm; Voxelgröße: 3mmx1mmx1mm) angefertigt. Zum anderen machten wir DTI-Aufnahmen mit 64 Direktionen (TR: 7500ms; TE: 86ms, 61 axiale Schichten mit einer Schichtdicke von 2mm; Voxelgröße: 2,3mmx2,3mmx2,3mm; b-Wert: 1000s/mm²) und 10 b₀-Aufnahmen. Die Messungen fanden im Zeitraum zwischen Februar 2011 und Oktober 2013 statt.

Anhand des T1-Bildes erhielten wir Angaben über das intrakranielle Volumen insgesamt, sowie der einzelnen Gewebe (weiße und graue Substanz sowie des Liquors). Darüber hinaus legten wir mittels dieser Aufnahmen die HC als *regions of interest* (ROI) fest, um ihre Volumina zu bestimmen und in Verbindung mit den DTI-Aufnahmen die mikrostrukturelle Integrität zu ermitteln.

2.7.3 Auswertung erhobener MRT-Parameter

Die Daten wurden größtenteils mittels der *Functional MRI of the Brain* (FMRIB) *Software Library* (FSL, Version 5.0, FMRIB Analysis Group Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford) ausgewertet. In Einzelfällen wurde die Software *Freesurfer* (Athinaoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts, www.Surfer.nmr.mgh.harvard.edu) verwendet. Dabei können durch verschiedene Softwarepakete unterschiedliche Funktionen genutzt werden, um diverse Daten aus kraniellen MRT-Sequenzen zu verarbeiten und automatisiert auszuwerten.

Ermittlung der intrakraniellen Volumina

Für die eigentliche Auswertung ist es notwendig, das intrakranielle Gewebe in den T1-Aufnahmen zu extrahieren und zu segmentieren (siehe Abb. 2.3). Ersteres geschieht zunächst mittels der Freesurfer Software „*brain extraction tool*“ (BET) [96] und danach ein weiteres Mal mit der gleichnamigen Funktion der FSL-Software (frühere Arbeiten unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass durch dieses zweischrittige Extraktionsverfahren eine höhere Genauigkeit erlangt wird). Die Schädelkalotte ist nun subtrahiert.

Das intrakranielle Gewebe wird mittels des FSL „*FMRIB's Automated Segmentation Tool*“ (FAST) [97] segmentiert in zerebrospinale Flüssigkeit, Weiße und Graue Substanz. Dieser Segmentierungsvorgang der voxel-basierten Morphometrie nutzt die räumliche Verteilung von Voxeln bestimmter Eigenschaften (basierend auf dem *hidden Markov random fieldmodel* und einem assoziierten *expectation-maximization algorithm*) und ermöglicht zudem die Korrektur von Bias-Feldern (räumliche Intensitätsunterschiede). Diese Segmentierungsschritte wurden bei allen ProbandInnen visuell von uns überprüft. Nachfolgend werden die Volumina des zerebralen Gewebes (untergliedert in *Volumen der Grauen Substanz* bzw. *Volumen der Weißen Substanz*) sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit berechnet (in mm³).

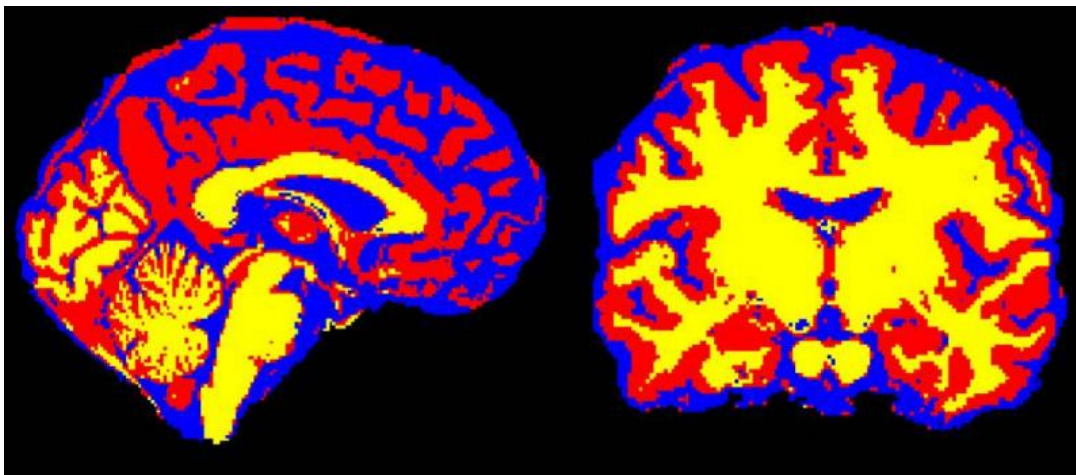


Abb. 2.3: T1-gewichtete Aufnahme mit segmentierten intrakraniellen Geweben

Zu sehen ist das Gehirnparenchym ohne Schädelkalotte. Die verschiedenen Gewebe sind segmentiert und andersfarbig markiert (Resultat des FAST-Verfahrens): Liquor = blau; Graue Substanz = rot; Weiße Substanz = gelb

Extraktion und Volumenberechnung der Hippocampi

Zunächst müssen die Hippocampi (den Gyrus dentatus und die Subregionen CA1-CA4 beinhaltend) vom übrigen zerebralen Gewebe distinguiert und segmentiert werden. Dazu nutzten wir die FSL Software „*FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool*“

(FIRST) [98], welche subkortikale Strukturen basierend auf manuell segmentierten Modellbildern automatisiert erkennt. Auch dieser Schritt der Segmentierung wurde für alle ProbandInnen visuell von uns überprüft.

Anschließend wird das Bild mit den markierten Hippocampi gemeinsam mit jenem des extrahierten Gehirns (nach BET, siehe oben) auf Standardbilder linear intra- und intermodular registriert (FSL Software „*FMRIB's Linear Image Registration Tool*“, FLIRT) ([99]. Es entsteht nun eine räumliche Karte aus Probabilitätswerten, mit denen einzelne Voxel dem hippocampalen Gewebe zugerechnet werden. Somit können eine anatomische Voxel-Lokalisation sowie eine Bewegungskorrektur erfolgen. Um Fehler zu vermeiden, überprüften wir die segmentierten Hippocampi auf ihre Vollständigkeit und ihre korrekte Position. Dieses kombinierte Bild ist auch für die spätere Auswertung der DTI von Bedeutung.

Durch vorangegangene Binarisierung des HC-Gewebes gegenüber dem sonstigen intrakraniellen Gewebe können die Hippocampi nun als sog. *regions of interest* (ROI) bestimmt und extrahiert werden (siehe Abb. 2.4). Dieser Schritt ist ebenfalls für die folgende DTI-Auswertung notwendig.

Entscheidend für die spätere Auswertung waren die Volumina des jeweils linken und rechten HC (Volumen linker HC, Volumen rechter HC) und das Gesamtvolumen der HC (mittleres HC-Volumen).

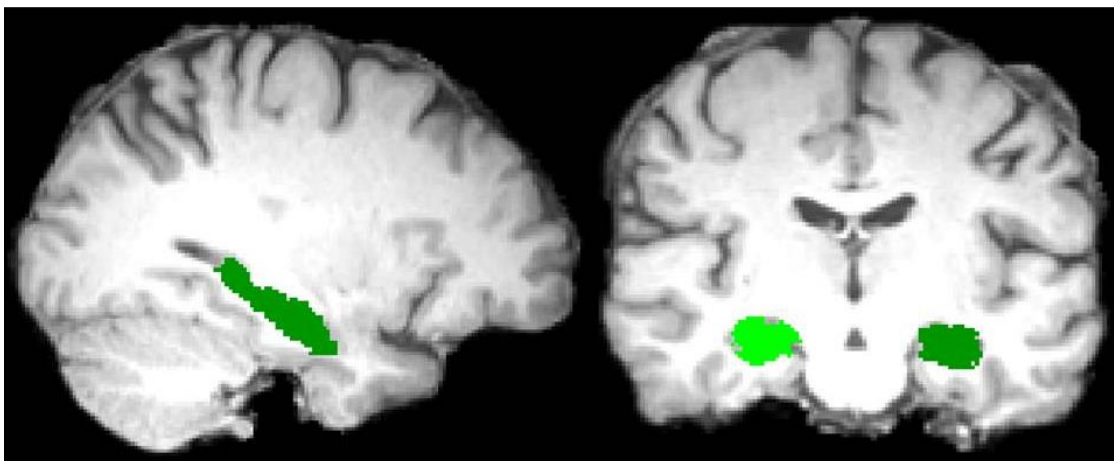


Abb. 2.4: T1-gewichtete Aufnahme mit extrahierten HC

Zu sehen ist das Gehirnparenchym ohne Schädelkalotte. Die beiden HC sind extrahiert und als ROI's grün markiert, Ergebnis der FIRST- und FLIRT-Verfahren.

Ermittlung der relativen Volumina

Da die Volumina der Weißen und Grauen Substanz, sowie aller subkortikaler Strukturen vom totalen intrakraniellen Volumen abhängen, müssen sie auf dieses adjustiert werden [77, 91]. Dies erfolgt mittels folgender Formel:

$$\text{adjustiertes Volumen} = \text{Rohvolumen} - b \times (\text{TIV} - \text{meanTIV})$$

Der Koeffizient b ergibt sich aus der linearen Regression des ROI-Volumens (entweder Volumen der Weißen Substanz, Grauen Substanz, oder der Hippocampi) auf das totale intrakranielle Volumen (TIV). Es ergeben sich die relativen Volumina der einzelnen Gewebe und subkortikalen Strukturen (*relatives Volumen Graue Substanz* bzw. *rel. Volumen Weiße Substanz* sowie *rel. Volumen linker HC* bzw. *rechter HC* und *mittleres relatives Volumen beider HC*).

Auswertung der Diffusionstensor-Morphometrie

Nach Zusammenfügen der DTI-Sequenzen (64 verschiedene Gradientendirektionen und zehn b_0 -Aufnahmen) werden die spezifischen Distorsionen einer jeden Gradientenrichtung durch *eddy current correct*, sowie leichte Kopfbewegungen mittels affiner Registrierung auf ein Referenzvolumen autokorrigiert. Nachdem auch bei diesen Aufnahmen die Schädelkalotte entfernt wurde (BET, siehe oben), wird das Diffusionstensor-Modell eines jeden Voxels an korrigierte Daten angepasst und abgeglichen (durch DTIFIT). Auf das so aufbereitete DTI-Bild wurden das kombinierte T1-Bild aus extrahiertem Gehirn und markierten Hippocampi, sowie jenes mit den als ROI bestimmten und extrahierten Hippocampi (siehe oben) übertragen (durch FLIRT, siehe oben). Von diesem Konstrukt aus vorbereiteten T1- und DTI-Bildern wurden schließlich die Werte der *mean diffusivity* (*MD linker HC*, *MD rechter HC* sowie der durchschnittliche Gesamtwert beider HC: *mittlere MD*) und der *fractional anisotropy* (*FA linker HC*, *FA rechter HC* und als Durchschnittswert für beide HC: *mittlere FA*) bestimmt (siehe Abb. 2.5).

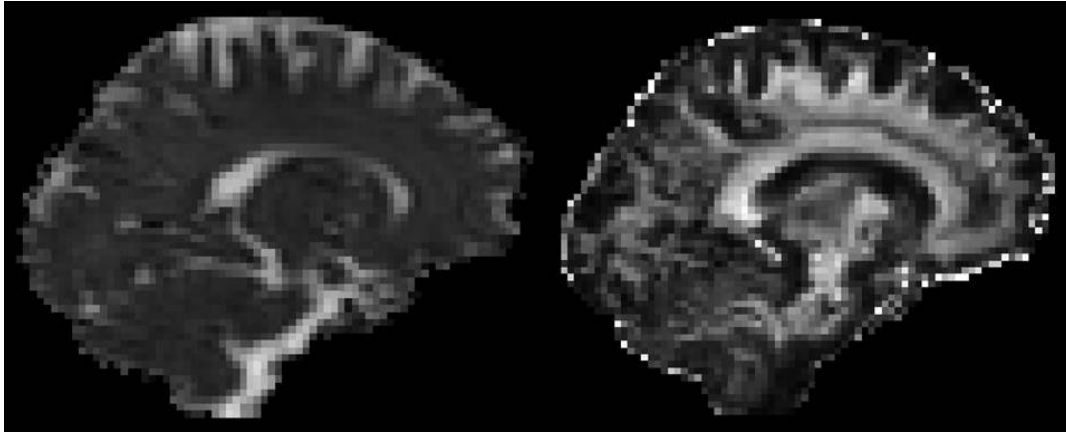


Abb. 2.5: Diffusionsgewichtete Aufnahmen

Zu sehen sind ausgewertete DTI-Aufnahmen mit Voxel-Karten für die entsprechenden MD-Werte (links) bzw. FA-Werte (rechts) eines jeden Voxels.

2.8 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mittels der Software *IBM SPSS Statistics* (Version 20) vorgenommen.

Die kontinuierlichen Variablen wurden anhand ihrer Schiefe und durch Histogramme auf ihre Normalverteilung überprüft. Im Falle von nicht normal verteilten Variablen oder nominalen sowie ordinalen Variablen wurden nicht parametrische Tests oder Spearman-Korrelationen durchgeführt.

Insgesamt ist zu beachten, dass aufgrund unvollständiger Datenerhebung in der Leistungsdiagnostik (Daten liegen für nur 41 ProbandInnen vor) geringere Fallzahlen in jene Analysen einbezogen wurden, in welche der VO₂peak einfluss.

2.8.1 Univariate Analysen

Um die Zusammenhänge zwischen der kardiorespiratorischen Fitness (VO₂peak relativ in l/min/kg) und der kognitiven Leistung (siehe Tab. 2.2, S. 30) sowie den intrakraniellen und hippocampalen Volumina bzw. Mikrostruktur (relative Volumina der Grauen sowie Weißen Substanz und des linken bzw. rechten Hippocampus sowie das mittlere Volumen beider HC, Mikrostruktur des linken bzw. rechten HC anhand MD und FA sowie die mittleren Werte beider HC) zu untersuchen, wurden zunächst bivariate Korrelationen gerechnet. Weitere Korrelationsanalysen dieser Art sollten Aufschluss über die eventuell zugrunde liegenden Zusammenhänge zwischen der körperlichen Fitness und den Glukoseparametern (Glukose in mg/dl, HbA1c in Prozent, Insulin in μ U/ml, HOMA-Index) sowie zwischen den Glukoseparametern und der kognitiven Testleistung bzw. MRT-

Parametern liefern. Auch erfolgten Korrelationsanalysen zwischen den MRT-Parametern und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung.

Im Falle der Normalverteilung werden die Werte des Pearson's Korrelationskoeffizienten r , im Falle nicht normal verteilter Variablen die Werte der Spearmans Rangkorrelation r_s , jeweils gemeinsam mit den p-Werten angegeben.

2.8.2 Kontrollierte Analysen

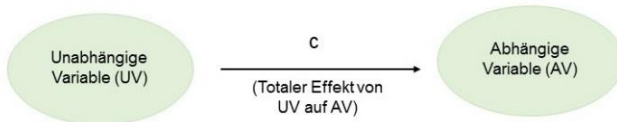
Um mögliche Einflussfaktoren auf die oben formulierten Zusammenhänge zu ermitteln, erfolgten bivariate Korrelationen zwischen den studienrelevanten Parametern (zerebrale Volumina und Mikrostrukturparameter, neuropsychologische Testergebnisse, körperliche Fitness sowie Glukoseparameter) und demographischen Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Dauer der Ausbildung) sowie gesundheitlichen Lebensstilfaktoren, wie: BMI, Körperfettanteil, Intima-Media-Dicke, mittlerer Blutdruck, LDL/HDL-Quotient, Lebensstil (als *lifestyle score*, siehe oben), Alkohol- sowie Rauchverhalten.

Basierend auf der Beeinflussung studienrelevanter Aspekte wurden das Alter und das Geschlecht als relevante Störgrößen in dieser Stichprobe eruiert. Daher folgte die Kontrolle der vorangegangenen univariaten Korrelationen auf die Kovariaten Alter und Geschlecht mittels partieller Korrelationen.

2.8.3 Mediatoranalysen

Der Einfluss einer unabhängigen Variable (UV) auf eine abhängige Variable (AV) kann entweder direkt, oder indirekt vermittelt einer Mediatorvariable erfolgen (siehe Abb. 2.6) [100]. Dieser Mediatoreffekt kann in unterschiedlichem Ausmaß am totalen Einfluss der UV auf die AV beteiligt sein. Er liegt vor, wenn der direkte Effekt(koeffizient) von UV auf AV nach Einbeziehung der Mediatorvariable sinkt bzw. nicht-signifikant wird und letztere in signifikantem Zusammenhang mit der abhängigen und unabhängigen Variable steht.

Totaler Effekt



Mediatoreffekt: $a \cdot b$

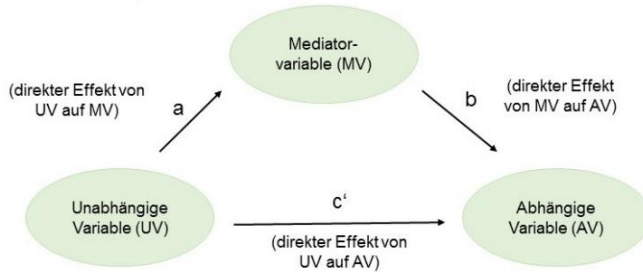


Abb. 2.6: Mediatormodell

Zu sehen ist der Zusammenhang zwischen unabhängiger Variable und abhängiger Variable als totaler Effekt = c (oben) und als Mediatormodell (unten). Bei letzterem ergibt sich der totale Effekt von UV auf AV zu bestimmten Anteilen durch den Mediatoreffekt (a multipliziert mit b) und (geringfügig) dem direkten Zusammenhang dieser beiden ($= c'$). Ein Mediatoreffekt liegt demnach vor, wenn a , b und c signifikant, der Effektkoeffizient von c' hingegen deutlich reduziert bzw. nicht-signifikant ist.

So kann der Einfluss körperlicher Fitness (als UV) auf die zerebrale Struktur bzw. kognitive Leistung (jeweils als AV) direkt erfolgen oder durch die Glukoregulation (als MV) vermittelt werden (siehe Abb. 2.7). Ebenso können auch der Einfluss kardiorespiratorischer Fitness bzw. der Glukoregulation (jeweils als UV) auf die Kognition (als AV) indirekt über hirnstrukturelle Aspekte (als MV) verlaufen (siehe 2.7).

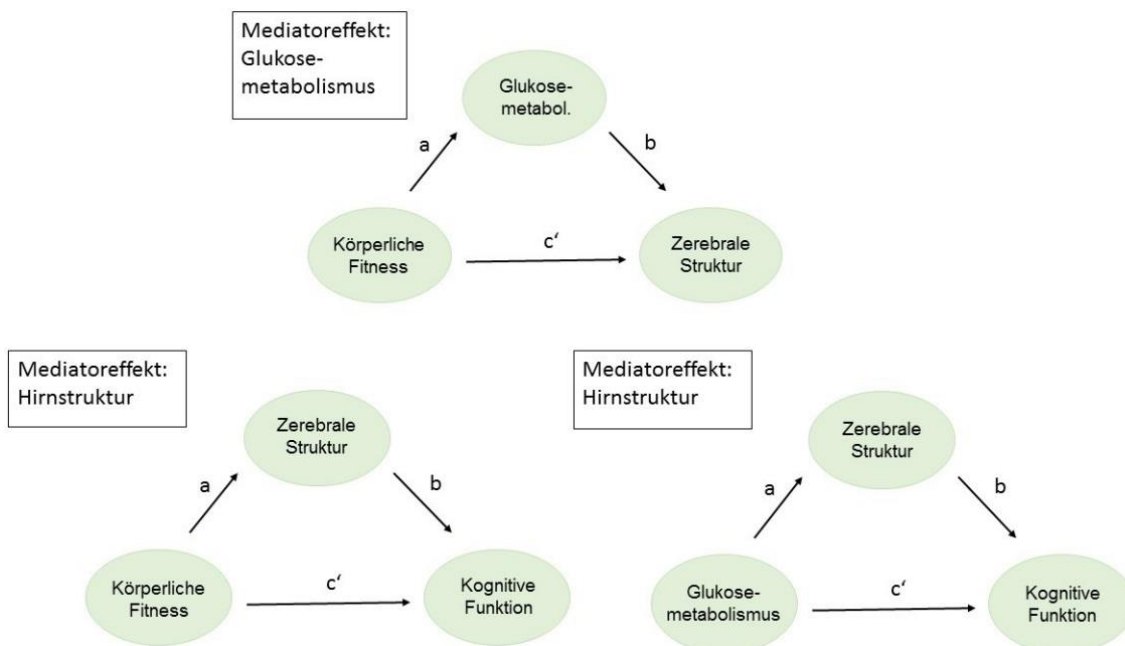


Abb. 2.7: angewendete Mediatormodelle

Zur Ermittlung eines solchen Mediatoreffektes nutzten wir das SPSS-Makro „*INDIRECT*“ zur multiplen Mediatoranalyse von Preacher und Hayes [101], wodurch auch auf Kovariaten kontrolliert werden kann.

2.8.4 Gruppenbasierte Vergleiche von Mittelwerten

Durch gruppenbasierte Vergleiche von Mittelwerten sollte eruiert werden, ob sich ProbandInnen mit unterschiedlicher körperlicher Fitness hinsichtlich ihrer Glukoregulation, der zerebralen Morphologie sowie der kognitiven Leistung unterscheiden. Dazu erfolgte ein Mediansplit der Kohorte bei einem relativen VO₂ peak von 21,35 ml/min/kg KG in eine Gruppe mit niedriger Fitness und eine Gruppe mit besserer Fitness. Dabei ist zu beachten, dass sich diese beiden Gruppen deutlich in der Alters- und Geschlechtsverteilung unterscheiden.

In ähnlicher Weise wurden sportlich aktivere bzw. inaktivere ProbandInnen miteinander verglichen. Dazu wurde die Kohorte anhand ihrer subjektiven Angaben im FKA über Dauer und Regelmäßigkeit sportlicher Aktivitäten in eine inaktive (vollbrachte keine bzw. weniger als eine Sporteinheit von je 60 Minuten pro Woche) und eine aktive Gruppe (vollbrachte über eine Sporteinheit von je 60 Minuten pro Woche) geteilt, die sich untereinander nicht signifikant in Alter, Dauer der Ausbildung, mittlerem Blutdruck und *body mass index* (BMI) unterscheiden. Die Gruppen wurden in ihren Ergebnissen der neuropsychologischen Testung, MRT-Auswertungen und Glukoseparametern miteinander verglichen.

Ebenso war heraus zu finden, ob sich ProbandInnen mit unterschiedlichem Glukosestatus in den studienrelevanten Messgrößen (körperliche Fitness, zerebrale Strukturdaten und kognitive Leistungen) unterscheiden. Dazu wurde die Kohorte entsprechend der Diagnosekriterien der *Deutschen Diabetes Gesellschaft* [54] in ProbandInnen mit normalem Nüchtern-Blutzucker (*normal fasting glucose*, NFG: N-BZ < 100 mg/dl) bzw. mit gestörtem Nüchtern-Blutzucker (*impaired fasting glucose*, IFG: N-BZ > 100 mg/dl) geteilt. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Dauer der Ausbildung, mittlerem Blutdruck und BMI.

Die Vergleiche der jeweiligen Gruppenpaare erfolgten mittels unabhängiger T-Tests (für normal verteilte Variablen) bzw. nicht-parametrischer Tests unterschiedlicher Stichproben (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht normal verteilte oder ordinale Variablen).

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik

Es wurden 53 ProbandInnen, davon 33 Frauen, im Alter von $65,8 \pm 7,2$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Die durchschnittliche Ausbildungszeit lag bei $16,3 \pm 3,2$ Jahren und zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung waren noch 17 ProbandInnen berufstätig. Im Zuge der medizinischen Untersuchung ermittelten wir einen durchschnittlichen Nüchtern-Blutzuckerspiegel von $98,94 \pm 11,66$ mg/dl, einen HbA1c von $5,96 \pm 0,34\%$ sowie einen mittleren Blutdruck von $114,3 \pm 12,6$ mmHg und einen BMI von $28,96 \pm 3,04$ kg/m². Weitere Angaben sind in folgender Tabelle aufgeführt:

	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Alter	65,79	7,19	51	79
Ausbildung (Jahre)	16,34	3,18	9	23
BMI (kg/m ²)	28,96	3,04	24,6	36,16
mittlerer Blutdruck (mmHg)	114,3	12,57	87,5	142
VO ₂ peak relativ (ml/min/kg KG)	21,79	4,02	14,7	31,1
Glukose (mg/dl)	98,94	11,66	72	123
HbA1c (%)	5,96	0,34	5,3	7,2
Insulin (μU/ml)	10,31	5,18	4,2	23,1
HOMA-Index	2,5	1,33	0,8	6,5
rel. Volumen Graue Substanz (mm ³)	555431,34	26776,45	452668,1	607521,02
rel. Volumen Weiße Substanz (mm ³)	588934,77	17729,07	544477,14	623895,71
Relatives Hippocampus-Volumen (mm ³)	3758,7	429,21	2296,77	4538,6
Mittlere FA	0,1443	0,0164	0,1068	0,1783
Mittlere MD	0,0011	0,0001	0,001	0,0013
MMSE	28,96	0,808	27	30

Tab. 3.1: Deskriptive Daten

Aufgeführt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie die Anzahl der erhobenen Werte für die studienrelevanten Eigenschaften. BMI = Body Mass Index, HbA1c = Hämoglobin A1c, HOMA = Homeostasis Model Assessment, mittlere FA= fraktionelle Anisotropie als Mittelwert beider HC, mittlere MD= mean diffusivity als Mittelwert beider HC

Körperliche Aktivität

Im Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FKA) (für den die Daten von nur 49 ProbandInnen vorlagen) gaben rund 45% der ProbandInnen an, weniger als eine Sporteinheit von 60 Minuten pro Woche zu absolvieren. Rund 22% absolvierten eine und

rund 33% der ProbandInnen absolvierten mehr als eine Sporteinheit von 60 Minuten pro Woche (Abb. 3.1).

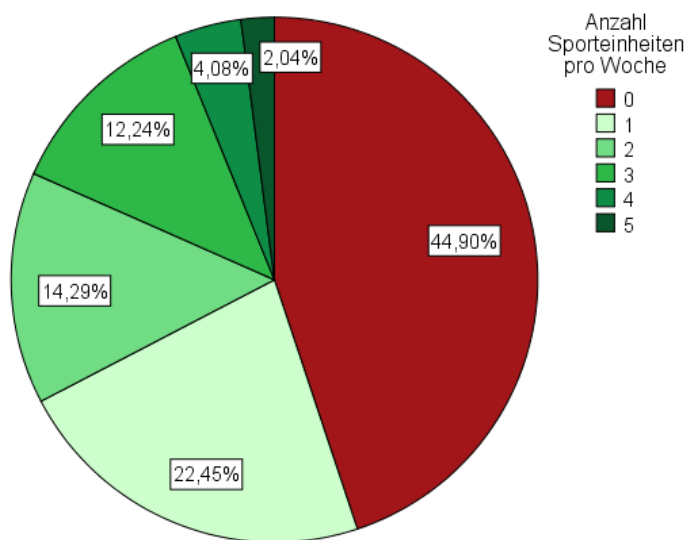


Abb. 3.1: Anzahl Sporteinheiten pro Woche

Gezeigt ist die sportliche Betätigung der ProbandInnen, angegeben als Menge an Sporteinheiten pro Woche und ihre prozentuelle Verteilung auf die Kohorte. Eine Sporteinheit entspricht 60 Minuten und wurde über Selbstangaben im FKA zu Dauer und Häufigkeit der sportlichen Betätigung ermittelt. Die Art des Sportes wurde nicht beachtet.

3.2 Detektion von Kovariaten

Mittels univariater Korrelationsanalysen untersuchten wir den Einfluss demographischer oder gesundheitlicher Eigenschaften auf die studienrelevanten Messgrößen (körperliche Fitness, Glukosehaushalt, zerebrale Morphologie, kognitive Leistung). Unter all den getesteten Faktoren (Alter, Geschlecht, Dauer der Ausbildung, BMI, Körperfettanteil, Intima-Media-Dicke, mittlerer Blutdruck, LDL/HDL-Quotient, Lebensstil (als *lifestyle score*, siehe oben), Alkohol- sowie Rauchverhalten) zeigten nur das Alter und das Geschlecht der ProbandInnen einen entscheidenden Einfluss auf die studienrelevanten Daten: Frauen hatten einen signifikant geringeren relativen VO_2 peak, aber ein größeres HC-Volumen. Mit steigendem Alter war eine geringere aerobe Fitness assoziiert ($r = -0,38$; $p = 0,014$); ebenso geringere Volumina der Grauen und Weißen Substanz sowie des Hippocampus (für GS: $r = -0,5$; $p = 0,00$. Für WS: $r = -0,23$; $p = 0,049$. Für HC: $r = -0,32$; $p = 0,02$) und eine beeinträchtigte hippocampale Mikrostruktur (steigende MD: $r = 0,54$; $p = 0,00$). Während schlechtere Testergebnisse im TMT mit höherem Alter zusammenhängen (AKT: $r = 0,45$; $p = 0,001$; TMT Teil A: $r = 0,33$; $p = 0,015$; TMT Teil B: $r = 0,37$; $p = 0,006$), waren es beim Test des verbalen Gedächtnisses überraschenderweise bessere

Ergebnisse (VLMT Dg 5 minus 7: $r = -0,29$; $p = 0,038$). Die Unterschiede sind in unten stehender Tabelle 3.2 durch eine Varianzanalyse verdeutlicht.

	Alter		Geschlecht	
	jung	alt	männlich	weiblich
VO ₂ peak relativ (ml/min/kg KG)	22,4 ± 4,1	21 ± 3,8	23,4 ± 4,1 *	20,6 ± 3,6 *
rel. HC-Volumen (mm ³)	3987,5 ± 281,6 *	3570,4 ± 353,9 *	3653,4 ± 391,5 *	3874,0 ± 350,3 *
Mittlere MD	0,001058 ± 0,000070 *	0,001119 ± 0,000091 *	0,001106 ± 0,000086 *	0,001075 ± 0,000085 *
N-BZS (mg/dl)	97,9 ± 12,5	100,2 ± 10,8	99,0 ± 9,0	99,0 ± 13,2
VLMT Lernfähigkeit (Summe Dg 1 bis 5)	47,8 ± 7,5	45,7 ± 9,6	46,8 ± 7,3	46,8 ± 9,4
VLMT Wiedergabe (Dg 5 minus 7)	3,1 ± 2,7	2,4 ± 2,3	3,1 ± 2,4	2,6 ± 2,6
Lokato (Prozent korrekt)	60,4 ± 4,7	71,9 ± 3,8	66,0 ± 7,1 *	65,7 ± 7,4 *
TMT Teil B (sec)	76,9 ± 29,2 *	103,6 ± 43,8 *	84,4 ± 38,9	92,6 ± 39,1

Tab. 3.2: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die studienrelevanten Testgrößen

Dargestellt sind die Ergebnisse einer Varianzanalyse zwischen den beiden Altersgruppen und den Geschlechtern. Die Altersgruppen ergaben sich aus der median-basierten Teilung (Mediansplit) der Kohorte bei 66 Jahren in eine junge und eine alte Gruppe. Die jeweiligen Gruppen wurden in ihrer körperlichen Fitness sowie ausgewählten Aspekten der zerebralen Morphologie, der kognitiven Leistung und dem Nüchtern-Blutzuckerspiegel verglichen.

Da nur das Geschlecht und das Alter in deutlichem Zusammenhang mit den relevanten Testgrößen unserer Stichprobe standen, wurde in folgenden Analysen nur auf diese zwei Kovariaten kontrolliert.

3.3 Körperliche Fitness

3.3.1 Gruppenvergleiche unterschiedlicher körperlicher Aktivität und Fitness

Gruppen unterschiedlicher körperlicher Fitness

Nach Mediansplit (bei rel. VO₂peak = 21,4 ml/min/kg KG) ergaben sich zwei Gruppen unterschiedlicher Fitness (geringes bzw. höheres Fitnesslevel). ProbandInnen mit geringerer Fitness hatten ein trendweise geringeres Volumen der Grauen Substanz ($p = 0,054$) und ein signifikant geringeres HC-Volumen ($p = 0,034$). Dabei fiel auf, dass diese Unterschiede nur für den linken ($p = 0,021$), nicht aber für den rechten HC ($p > 0,05$) deutlich waren (siehe Tab. 3.3). In ihrer Glukoregulation und kognitiven Leistung unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht signifikant (alle $p > 0,05$) (siehe Tab. 3.3). Zu beachten ist, dass sich die Gruppen deutlich in Alter und Geschlechtsverteilung unterschieden: die Gruppe mit der höheren Fitness war signifikant jünger (um 5 Jahre;

p < 0,05) und hatte mehr männliche Probanden (in der Gruppe mit hoher Fitness gleich viele Männer und Frauen, in der Gruppe mit geringer Fitness doppelt so viele Frauen wie Männer).

	Fitnesslevel	
	(cut-off: rel. VO ₂ peak = 21,4 ml/min/kg KG)	
	gering (N=21)	höher (N=20)
rel. Volumen Graue Substanz (mm³)	553139,4 ° ± 21264,0	566291,3 ° ± 21066,7
rel. Volumen linker HC (mm³)	3570,1* ± 480,5	3892,5 * ± 370,3
Rel. Volumen rechter HC (mm³)	3783,1 ± 367,9	3953,1 ± 304,1
Mittlere MD	0,0010947 ± 0,000081	0,001060 ± 0,000070
HbA1c (%)	6,0 ± 0,3	5,9 ± 0,3
HOMA-Index	2,7 ± 1,1	2,4 ± 1,5
Zahlenspanne vw (Anzahl Ziffern)	7,0 ± 2,0	7,7 ± 2,1
VLMT Lernfähigkeit (Summe Dg 1 bis 5)	47,8 ± 10,6	47,4 ± 6,4
TMT Teil B (sec)	79,7 ± 23,8	89,4 ± 42,4
WF Kategorienwechsel (Anzahl Wörter pro Minute)	14,5 ± 2,1	13,7 ± 3,5
FWIT (sec)	80,5 ± 10,9	83,7 ± 18,7
Lokato (Prozent korrekt)	62,4 ± 9,2	62,9 ± 11,4

Tab. 3.3: Gruppenvergleich unterschiedlicher körperlicher Fitness

Nach Mediansplit (bei rel. VO₂peak = 21,4 ml/min/kg KG) ergaben sich zwei Gruppen unterschiedlicher Fitness. Gezeigt sind die Vergleiche zu zerebralen Strukturparametern, Langzeitblutzucker (HbA1c) sowie HOMA-Index und einigen kognitiven Testergebnissen. Signifikanzniveau p < 0,05 (gekennzeichnet als*); hoch signifikant p < 0,01 (gekennzeichnet als **); Trend p < 0,1 (gekennzeichnet als °).

Gruppen unterschiedlicher sportlicher Aktivität

Basierend auf den Angaben zur individuellen körperlichen Aktivität im FKA (siehe oben) wurde die Kohorte in zwei Gruppen geteilt: eine inaktive Gruppe mit weniger als einer Sporteinheit und einer aktiven Gruppe mit Absolvierung von mindestens einer Sporteinheit von 60 Minuten pro Woche. Diese beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich (alle p > 0,05) in Alter, Dauer der Ausbildung, BMI und dem mittleren Blutdruck (siehe Tab. 3.4).

		Inaktive Gruppe	Aktive Gruppe
Anzahl		24	25
Geschlecht	weiblich	17	14
	männlich	7	11
Alter		64,3	68,0
Dauer der Ausbildung		15,6	16,9
BMI		28,9	29,1
mittlerer RR		114,2	114,6

Tab. 3.4: Gruppenstatistik unterschiedlich aktiver Gruppen

Dargestellt sind Gruppengröße und Geschlechterverteilung sowie die Mittelwerte von Alter, Dauer der Ausbildung, BMI und dem mittleren Blutdruck der beiden Gruppen. Die Kohorte wurde nach dem Maß ihrer körperlichen Betätigung (basierend auf Selbstangaben im FKA) in eine inaktive Gruppe (< 1 Sporteinheit von 60 min pro Woche) und eine aktive Gruppe (> 1 Sporteinheit von 60 min pro Woche) aufgeteilt.

Diese beiden Gruppen zeigten keinerlei signifikante Unterschiede (alle $p > 0,05$) in ihren intrakraniellen Volumina bzw. ihrer hippocampalen Mikrostruktur, ihrer Glukoregulation oder ihren kognitiven Leistungen (siehe Tab. 3.5).

	Körperliche Aktivität	
	gering (N=24) < 1 Sporteinheit/ Woche	höher (N=25) > 1 Sporteinheit/ Woche
rel. Volumen Graue Substanz (mm³)	554863,4 ± 33365,2	555865,6 ± 17927,2
Rel. HC-Volumen (mm³)	3759,3 ± 409,6	3834,5 ± 376,9
MD mean	0,001076 ± 0,000081	,001104 ± 0,000091
HbA1c (%)	6,0 ± 0,4	5,9 ± 0,3
HOMA-Index	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,5
Zahlenspanne vw (Anzahl Ziffern)	7,1 ± 2,1	6,8 ± 1,9
VLMT Lernfähigkeit (Summe Dg 1 bis 5)	47,4 ± 9,0	46,4 ± 8,9
TMT Teil B (sec)	90,8 ± 38,9	91,4 ± 39,7
WF Kategorienwechsel (Anzahl Wörter pro Minute)	13,7 ± 2,6	14,1 ± 3,1
FWIT (sec)	89,4 ± 22,0	84,3 ± 14,7
Lokato (Prozent korrekt)	62,8 ± 9,3	60,2 ± 10,1

Tab. 3.5: Gruppenvergleich unterschiedlicher körperlicher Aktivität

Nach Teilung der Kohorte entsprechend ihrer Angaben im FKA zur sportlichen Aktivität pro Woche (entweder weniger, oder mehr als eine Sporteinheit von 60min pro Woche) ergaben sich zwei Gruppen. Gezeigt sind die zu zerebralen Strukturparametern, Langzeitblutzucker (HbA1c) sowie HOMA-Index und einigen kognitiven Testergebnissen. Signifikanzniveau $p < 0,05$ (gekennzeichnet als*).

3.3.2 Fitness und Kognition

In unserem Probandenkollektiv fanden sich keine signifikanten Korrelationen (alle $p > 0,05$) zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und der kognitiven Leistung in den getesteten Domänen. Dies war auch unter Kontrolle für Alter und Geschlecht der Fall.

3.3.3 Fitness und zerebrale Morphologie

Die kardiorespiratorische Fitness korrelierte nicht mit den Volumina der Grauen und Weißen Substanz oder der HC.

Es zeigten sich aber signifikante Korrelationen mit der hippocampalen Mikrostruktur: ein steigender VO_2 peak-Wert war sowohl mit einer sinkenden *mean diffusivity* (MD) des linken HC ($r = -0,33$; $p = 0,032$; siehe Abb. 3.2) als auch einer steigenden fraktionellen Anisotropie (FA) beider HC (linker HC: $r = 0,36$; $p = 0,019$; rechter HC: $r = 0,32$; $p = 0,039$; mittlere FA beider HC: $r = 0,37$; $p = 0,016$; siehe Abb. 3.3).

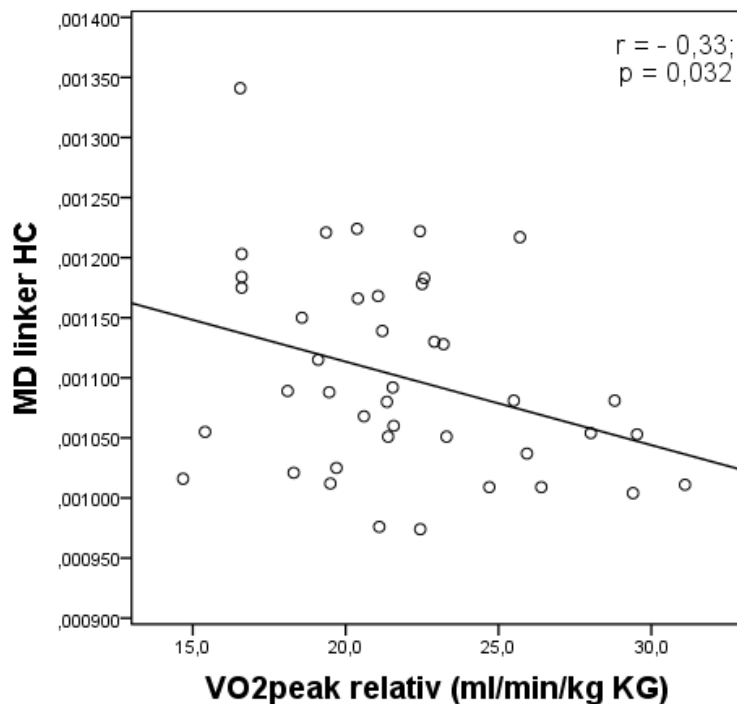


Abb. 3.2: VO_2 peak relativ und MD des linken HC

Gezeigt ist der signifikant negative Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und der MD des linken HC ($r = -0,33$; $p = 0,032$, $N = 41$), welcher auch unter Kontrolle für Alter und Geschlecht bestehen blieb.

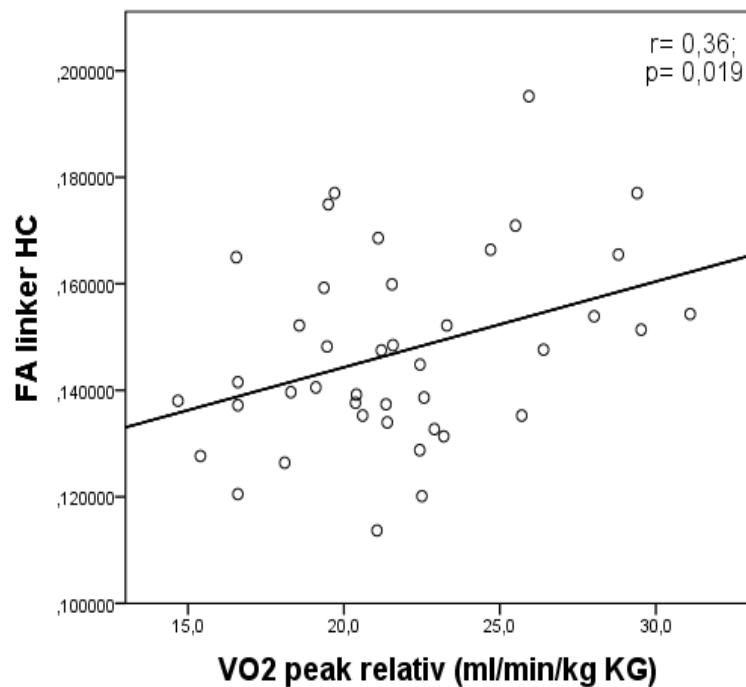
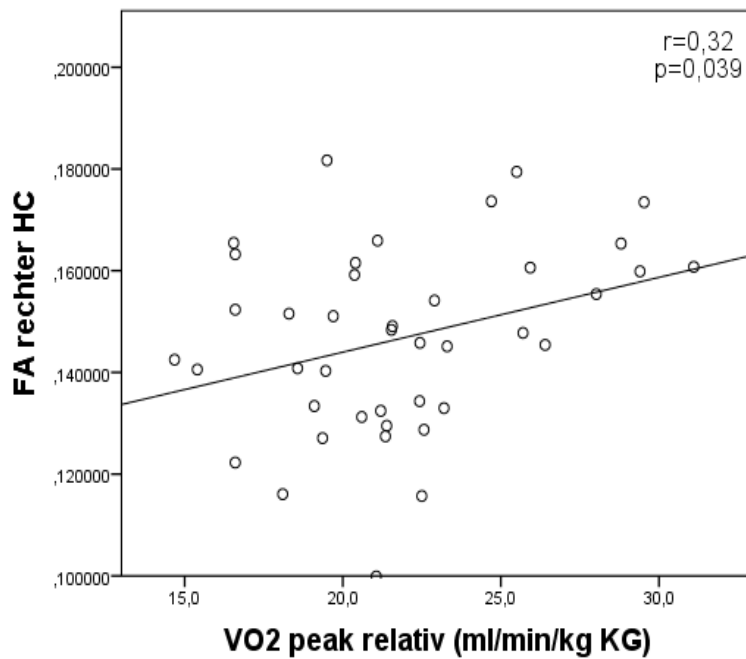


Abb. 3.3: VO₂peak relativ und FA des linken sowie des rechten HC

Gezeigt ist der signifikant positive Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und der FA des linken HC ($r= 0,36$; $p= 0,019$; $N = 41$) sowie des rechten HC ($r=0,32$; $p=0,039$), wobei dieser Zusammenhang unter Kontrolle für Alter und Geschlecht nur für den linken HC bestehen blieb.

Unter der Kontrolle für Alter und Geschlecht blieben die Korrelationen zwischen der aeroben Fitness und der hippocampalen Mikrostruktur nur noch für den linken HC signifikant bestehen (siehe Tab. 3.6).

VO ₂ peak relativ (ml/min/kg KG)	FA linker HC		FA rechter HC	Mittlere FA
	Pearson's r	0,348	0,274	0,338
	p-Wert	0,03*	0,091	0,036*
	MD linker HC		MD rechter HC	Mittlere MD
Pearson's r	-0,354	-0,161	-0,281	
p-Wert	0,027*	0,327	0,083	

Tab. 3.6: VO₂peak relativ und hippocampale FA bzw. MD

Gezeigt sind die partiellen Korrelationsanalysen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem p-Wert zwischen aerober Fitness und hippocampaler Mikrostruktur unter Kontrolle für Alter und Geschlecht. N = 41. Signifikanzniveau $p < 0,05$ (gekennzeichnet als *).

3.3.4 Körperliche Fitness und Marker des Glukosemetabolismus

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen (alle $p > 0,05$) zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und den Größen des N-BZS, HbA1c, Insulin oder dem HOMA-Index.

Mögliche Mediatoreffekte

Übereinstimmend mit obengenannten Korrelationsanalysen ergaben auch Mediatoranalysen zum Modell aus kardiorespiratorischer Fitness über Parameter der Glukoregulation auf zerebrokognitive Struktur und Funktion keine signifikanten Ergebnisse.

3.4 Zerebrale Morphologie und kognitive Leistungen

Wir untersuchten die Ergebnisse der kognitiven Testung auf Korrelationen mit den intrakraniellen Volumina sowie der hippocampalen Mikrostruktur. Die Ergebnisse der partiellen Korrelationsanalysen sind in folgender Tabelle (Tab. 3.7) dargestellt.

	relatives HC-Volumen		HC Mikrostruktur		rel. Volumen Graue Substanz	rel. Volumen Weiße Substanz
	Links	rechts	FA	MD		
verbale Lern- und Gedächtnisfunktion (VLMT)						
Lernfähigkeit (VLMT Dg 1 bis 5)	-0,098	0,123	0,185	-0,041	-0,025	-0,058
postdistraktionale Wiedergabe (Dg 5 minus 6)	0,158	0,174	-0,216	-0,111	0,041	0,163
verzögerte Wiedergabe (Dg 5 minus 7)	0,183	0,040	-0,143	-0,173	0,059	0,096
wiedererkannte Wörter	-0,244	-0,100	0,134	0,003	-0,054	-0,046
räumliche Lern- und Gedächtnisfunktion (Lokato)	-0,008	-0,065	-0,038	0,144	0,158	-0,019
Arbeitsgedächtnis						
Zahlenspanne vw	-0,103	0,072	0,121	0,025	-0,010	0,139
Zahlenspanne rw	-0,226	-0,009	0,035	0,087	-0,235	0,078
Exekutivfunktion						
AKT	-0,157	-0,036	0,293*	-0,063	-0,211	-0,056
TMT Teil B	-0,039	-0,040	-0,109	0,125	-0,297*	-0,150
FWIT	-0,006	0,229	0,175	-0,062	-0,420*	-0,108
WF semantisch	0,108	0,159	0,156	0,025	0,092	-0,031
WF formallexikalisch	0,002	0,035	0,065	0,006	0,244	0,231
WF Kategorienwechsel	0,143	0,139	0,204	-0,127	0,131	0,299

Tab. 3.7: Intrakranielle Volumina bzw. hippocampale Mikrostruktur und Kognition

Gezeigt sind die Korrelationskoeffizienten unter Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht. Die nachfolgend näher ausgeführten Zusammenhänge (alle $p < 0,1$) sind hervorgehoben. Signifikanzniveau $p < 0,05$ (gekennzeichnet als*).

Verbale Lern- und Gedächtnisleistung

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen für die verbale Lernfähigkeit (VLMT Summe 1 bis 5). Es zeigten sich aber folgende Korrelationen für die verbale Gedächtnisleistung (VLMT Dg 5 minus 6; Dg 5 minus 7; wiedererkannte Wörter): eine steigende Verlustrate der postdistraktionalen Wiedergabe (Dg 5 minus 6) war mit zunehmendem hippocampalen Volumen (linker HC: $r = 0,28$; $p = 0,044$; rechter HC: $r = 0,30$; $p = 0,34$; beide HC: $r = 0,31$; $p = 0,028$) und eine sinkende Verlustrate der verzögerten Wiedergabeleistung (Dg 5 minus 7) war mit zunehmender MD assoziiert (linker HC: $r = -0,28$; $p = 0,039$; rechter HC: $r = -0,27$; $p = 0,49$; beide HC: $r = -0,29$; $p = 0,03$). Diese Zusammenhänge entfielen unter Kontrolle auf Alter und Geschlecht vollständig. Es zeigte sich keine Korrelation mit der hippocampalen FA.

Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen der verbalen Gedächtnisleistung und den Volumina der Grauen oder Weißen Substanz.

Räumliche Lern- und Gedächtnisleistung

Wir fanden keinerlei signifikante Korrelationen zwischen den zerebralen Volumina bzw. der hippocampalen Mikrostruktur und dem Test auf räumliche Lern- und Gedächtnisleistung (Lokato).

Ebenso fiel die räumliche Lern- und Gedächtnisleistung nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen unterschiedlicher Fitness aus (alle $p > 0,05$).

Arbeitsgedächtnis

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den zerebralen Volumina bzw. der hippocampalen Mikrostruktur und dem Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne).

Auch die beiden Gruppen unterschiedlicher Fitness unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Leistung des Arbeitsgedächtnisses (alle $p > 0,05$).

Exekutivfunktion

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem hippocampalen Volumen und Tests der Exekutivfunktion. Allerdings ergaben sich verschiedene Korrelationen zwischen dieser kognitiven Domäne und der hippocampalen Mikrostruktur: So war eine sinkende Performanz im TMT Teil B (bedeutet längere Testzeit) mit steigender MD des linken ($r = 0,26$; $p = 0,059$), aber vor allem des rechten HC assoziiert ($r = 0,30$; $p = 0,030$) und auch trendweise mit sinkender FA des rechten HC ($r = -0,25$; $p = 0,072$), nicht aber des linken HC ($p > 0,1$). Alle Korrelationen mit dem TMT entfielen unter Einbeziehung der Kontrollvariablen. Die MD des linken HC ($r = 0,33$; $p = 0,017$, siehe Abb. 3.4), nicht aber die des rechten HC ($p > 0,1$) korrelierte mit der Zeit im Farbe-Wort-Interferenz-Test. Diese Korrelation zwischen links-hippocampaler MD und dem FWIT persistierte auch unter der Kontrolle für Alter und Geschlecht ($r = 0,28$; $p = 0,05$). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der hippocampalen Mikrostruktur und der Wortflüssigkeit. Ähnliche Zusammenhänge zeigten sich außerdem zwischen den Volumina der Grauen bzw. Weißen Substanz und der Exekutivfunktion.

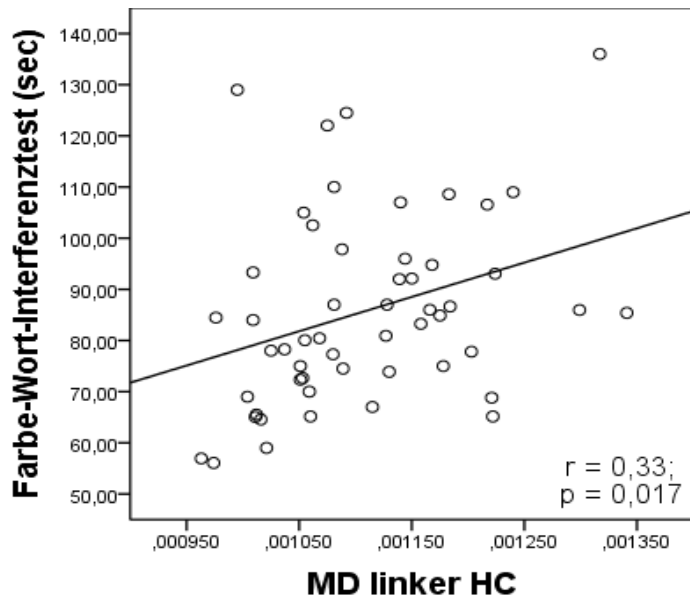


Abb. 3.4: MD linker HC und FWIT (sec)

Gezeigt wird der signifikant positive Zusammenhang zwischen der MD des linken HC und der Zeit im Farbe-Wort-Interferenztest ($r = 0,33$; $p = 0,017$), welcher auch unter Kontrolle auf Alter und Geschlecht persistierte.

So war ein zunehmendes Volumen der Grauen Substanz mit besseren Ergebnissen, also kürzerer Testzeit im TMT Teil B ($r = -0,30$; $p = 0,003$) sowie im Farbe-Wort-Interferenz-Test assoziiert ($r = -0,30$; $p = 0,046$). Unter Kontrolle für die Kovariaten Alter und Geschlecht blieben beide diese Korrelationen mit dem Volumen der Grauen Substanz bestehen (für TMT Teil B: $r = -0,3$; $p = 0,04$; für FWIT: $r = -0,42$; $p = 0,003$), siehe Abb. 3.5.

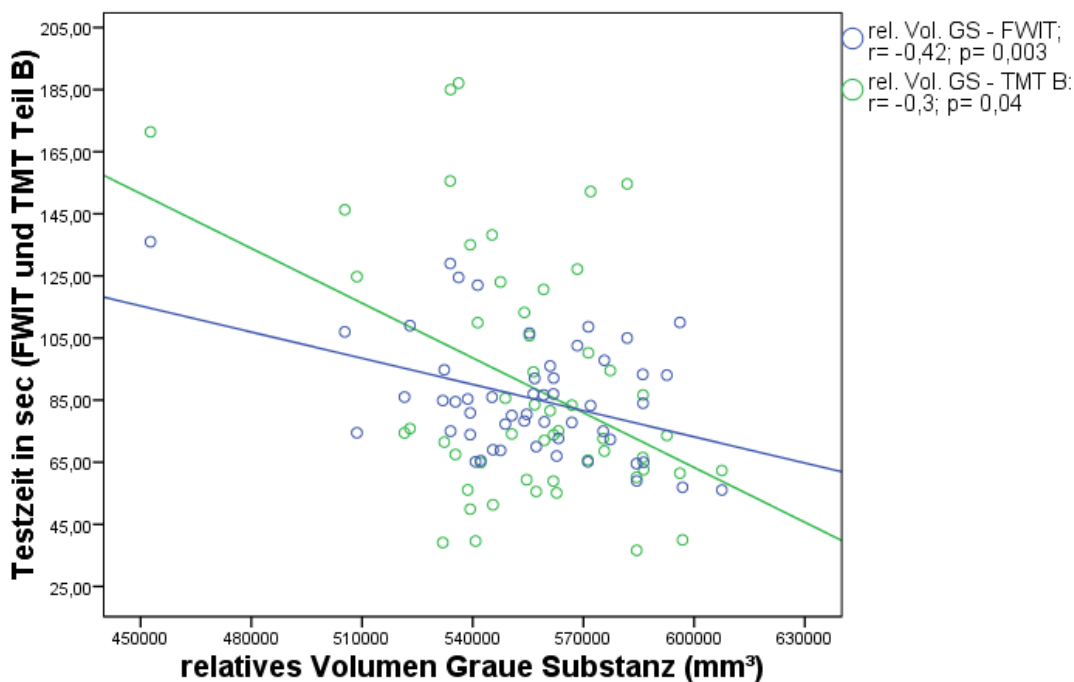


Abb. 3.5: Graue Substanz und FWIT bzw. TMT Teil B

Gezeigt sind die negativen, kontrollierten Zusammenhänge zwischen dem relativen Volumen der Grauen Substanz und der Testzeit im Farbe-Wort-Interferenztest ($r = -0,41$; $p = 0,003$) sowie im TMT Teil B ($r = -0,3$; $p = 0,04$).

Auch ein zunehmendes Volumen der Weißen Substanz war mit besserer Performanz im TMT Teil B assoziiert ($r = -0,27$; $p = 0,05$). Darüber hinaus korrelierten die formallexikalische Wortflüssigkeit ($r = 0,24$; $p = 0,085$) und jene in der Einheit des Kategorienwechsels ($r = 0,25$; $p = 0,075$) trendweise positiv mit dem Volumen der Weißen Substanz. Unter partieller Korrelation mit den bereits genannten Kovariaten hingen die formallexikalische Wortflüssigkeit dagegen trendweise mit dem Volumen der Grauen Substanz ($r = 0,24$; $p = 0,095$), die Wortflüssigkeit des Kategorienwechsels weiterhin trendweise mit dem Volumen der Weißen Substanz positiv zusammen ($r = 0,3$; $p = 0,069$).

3.5 Glukosestatus

3.5.1 Gruppenvergleich für unterschiedlichen Glukosestatus

Entsprechend der Diagnosekriterien der DDG (siehe Tab. 1.1, S. 17) teilten wir die Kohorte in eine Gruppe mit *normal fasting glucose* (NFG) und eine mit *impaired fasting glucose* (IFG). Diese Gruppen unterschieden sich nicht in Alter, Dauer der Ausbildung, BMI und mittlerem Blutdruck (alle $p > 0,05$) (siehe Tab. 3.8).

		NFG - Gruppe	IFG - Gruppe
Anzahl		26	27
Geschlecht	weiblich	15	18
	männlich	11	9
Alter		64,4	67,2
Dauer der Ausbildung		16,9	15,8
BMI		28,9	29,0
mittlerer RR		116,4	112,2

Tab. 3.8: Gruppenstatistik für unterschiedlichen Glukosestatus

Dargestellt sind die Gruppengröße und die Geschlechterverteilung sowie die Mittelwerte von Alter, Dauer der Ausbildung, BMI und dem mittleren Blutdruck der beiden Gruppen. Die Kohorte wurde nach den Diagnosekriterien der DDG bei einem N-BZS von 100 mg/dl in die Gruppen mit *normal* (NFG) bzw. *impaired fasting glucose* (IFG) unterteilt.

ProbandInnen mit normalem, also < 100 mg/dl Nüchtern-Blutzucker (NFG) wiesen auch einen signifikant geringeren HbA1c ($p = 0,016$) und geringeren HOMA-Index ($p = 0,010$) auf (siehe Tab. 3.9). Sie wiesen im Vergleich ein trendweise höheres Volumen der Grauen Substanz gegenüber ProbandInnen mit gestörtem Nüchtern-Blutzucker (N-BZS > 100 mg/dl, IFG) auf ($p = 0,065$) (siehe Tab. 3.9, Abb. 3.6). Auch schnitten sie in kognitiven Tests vor allem der Exekutivfunktion, wie dem TMT Teil B ($p = 0,010$) und

	Glukosestatus	
	(cut-off: N-BZ = 100 mg/dl)	
	NFG (N=27)	IFG (N=26)
rel. VO₂peak (ml/min/kg KG)	21,4 ± 3,7	22,2 ± 4,3
rel. Volumen Graue Substanz (mm³)	562331,2° ± 25372,3	548787,0 ° ± 26860,9
rel. HC-Volumen (mm³)	3859,6 ± 459,6	3724,4 ± 271,8
Mittlere MD	0,0010701 ± 0,000090	0,0011021 ± 0,000080
HbA1c (%)	5,9 * ± 0,3	6,1 * ± 0,4
HOMA-Index	2,03 ** ± 1,0	3,00 ** ± 1,5
Zahlenspanne vw (Anzahl Ziffern)	7,5 ± 1,9	6,7 ± 2,1
VLMT (Dg 5 minus 7)	3,8 ** ± 2,1	1,8 ** ± 2,5
TMT Teil B (sec)	75,7 ** ± 31,1	102,8 ** ± 41,4
WF Kategorienwechsel (Wörter pro Minute)	15,1 ** ± 2,4	12,8 ** ± 2,7
FWIT (sec)	82,3 ± 16,8	89,0 ± 19,8
Lokato (Prozent korrekt)	59,7 ± 11,7	61,6 ± 8,5

Tab. 3.9: Gruppenvergleich für unterschiedlichen Glukosestatus

Zu sehen ist der Vergleich der beiden Gruppen mit *normal* (NFG) bzw. *impaired fasting glucose* (IFG) in körperlicher Fitness, bestimmten intrakraniellen Volumina bzw. der hippocampalen Mikrostruktur, ausgewählten Parametern der Glukoregulation sowie manchen kognitiven Testergebnissen.

der Wortflüssigkeit im Kategorienwechsel ($p= 0,022$) signifikant besser ab (siehe Tab. 3.9, Abb. 3.6). Überraschenderweise war ihre verbale Merkfähigkeit signifikant schlechter, was sich in einer größeren Verlustrate der verzögerten Wiedergabe ($p= 0,003$) zeigte (siehe Tab. 3.9 sowie Abb. 3.6).

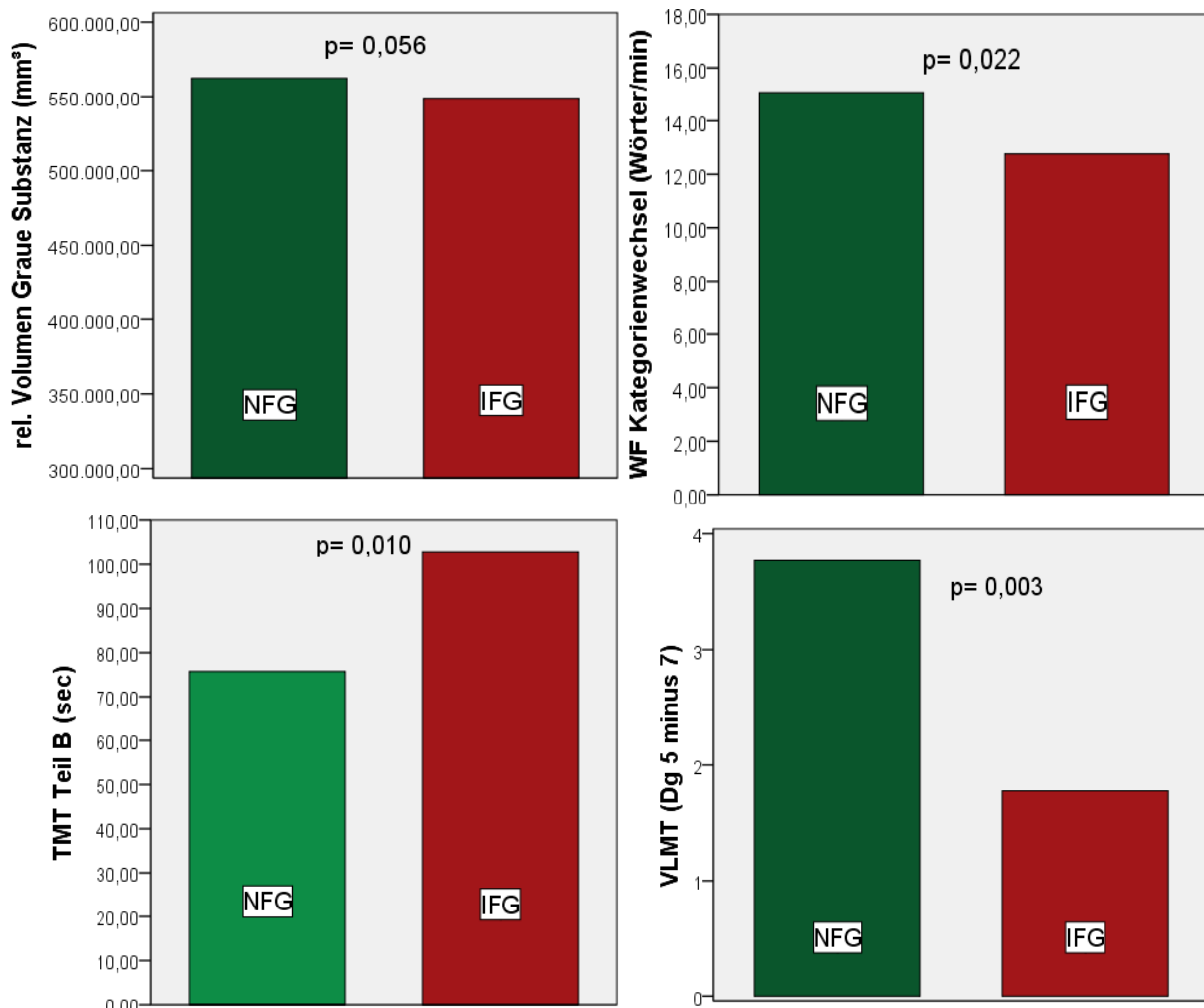


Abb. 3.6: Gruppenvergleich für unterschiedlichen Glukosestatus

Zu sehen sind die Unterschiede der kognitiven Leistung im TMT Teil B bzw. der Wortflüssigkeit im Kategorienwechsel sowie der verzögerten Wiedergabe im VLMT und dem relativen Volumen der Grauen Substanz für die beiden Gruppen mit unterschiedlichem Glukosestatus.

3.5.2 Marker des Glukosemetabolismus und zerebrale Morphologie

Wir fanden einen Zusammenhang zwischen sinkendem hippocampalen Volumen – sowohl des linken, als auch des rechten HC – mit steigendem Insulinspiegel (linker HC: $r = -0,36$; rechter HC: $r = -0,35$; beide HC: $r = -0,38$; alle $p < 0,02$, siehe Abb. 3.7) bzw. HOMA-Index (linker HC: $r = -0,31$; rechter HC: $r = -0,30$; beide HC: $r = -0,32$; alle $p \approx 0,03$, siehe Abb. 3.7). Auch unter Kontrolle für Alter und Geschlecht blieben diese Korrelationen für den Insulinspiegel signifikant (linker HC: $r = -0,32$; $p = 0,025$; rechter HC: $r = -0,30$; $p = 0,034$; beide HC: $r = -0,34$; $p = 0,015$) und für den HOMA-Index zumindest trendweise (linker HC: $r = -0,25$; $p = 0,082$; rechter HC: $r = -0,24$; $p = 0,098$; beide HC: $r = -0,27$; $p = 0,061$) bestehen.

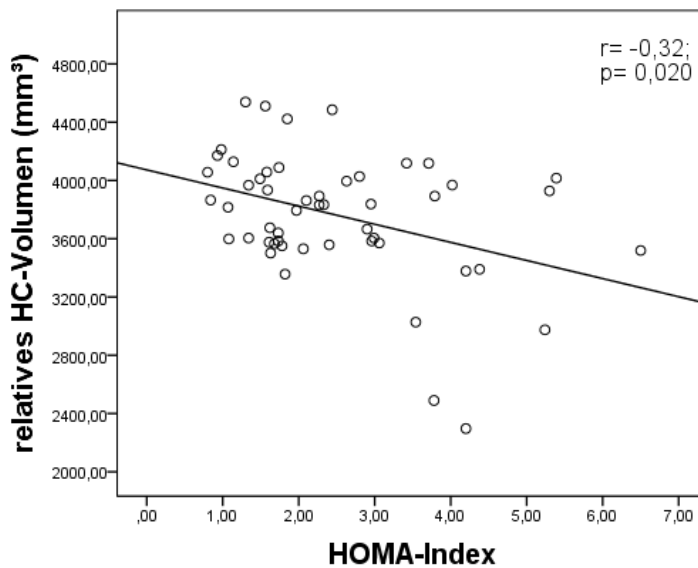
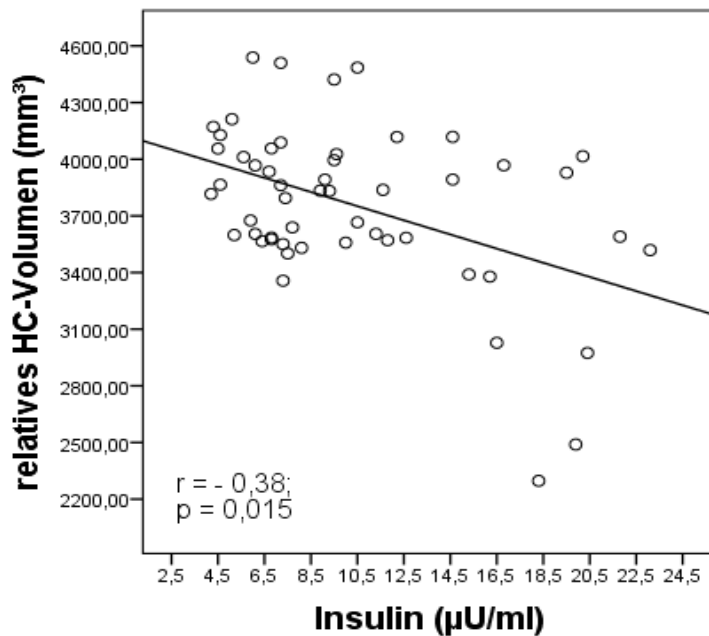


Abb. 3.7: Insulin bzw. HOMA-Index und relatives Hippocampus-Volumen

Gezeigt sind die signifikant negativen Zusammenhänge zwischen dem relativen Volumen beider HC und dem Plasmainsulinspiegel ($r = -0,38$; $p = 0,015$) sowie dem HOMA-Index ($r = -0,32$; $p = 0,020$), welche auch unter der Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht persistierten.

Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen dem Blutzuckerspiegel und den hippocampalen Volumina.

Auch die hippocampale Mikrostruktur zeigte keine signifikante Korrelation mit Parametern des Glukosemetabolismus.

Das Volumen der Grauen Substanz war negativ mit dem N-BZS assoziiert ($r = -0,27$; $p = 0,048$), was unter Einbeziehung der oben genannten Kovariaten jedoch nicht

persistierte. Es zeigte sich keinerlei signifikante Korrelation zwischen den Parametern des Glukosemetabolismus und dem Volumen der Weißen Substanz.

3.5.3 Marker des Glukosemetabolismus und Kognition

Alle Zusammenhänge zwischen Parametern des Glukosemetabolismus und der Kognition unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht sind in folgender Tab. 3.10 aufgeführt:

	Glukose (mg/dl)	HbA1c (%)	Insulin (µU/ml)	HOMA-Index
verbale Lern- und Gedächtnisfunktion (VLMT)				
Lernfähigkeit (VLMT Dg 1 bis 5)	-0,009	-0,067	-0,223	-0,199
postdistraktionale Wiedergabe (Dg 5 minus 6)	-0,370*	-0,341*	-0,189	-0,237
verzögerte Wiedergabe (Dg 5 minus 7)	-0,332*	-0,237	-0,187	-0,222
wiedererkannte Wörter	0,033	0,108	-0,206	-0,208
räumliche Lern- und Gedächtnisfunktion (Lokato)				
	0,032	-0,186	-0,106	-0,09
Arbeitsgedächtnis				
Zahlenspanne vw	-0,265	-0,282	-0,292*	-0,332*
Zahlenspanne rw	-0,165	-0,121	-0,135	-0,177
Exekutivfunktion				
AKT	0,076	0,104	0,193	0,202
TMT Teil B	0,338*	0,116	0,347*	0,404*
FWIT	0,278*	0,123	0,087	0,114
WF semantisch	-0,201	-0,037	-0,216	-0,243
WF formallexikalisch	-0,323*	0,061	-0,252	-0,273
WF Kategorienwechsel	-0,327*	-0,161	-0,112	-0,162

Tab. 3.10: Parameter des Glukosemetabolismus und Kognition

Aufgeführt sind die Korrelationskoeffizienten der partiellen Korrelation mit den Kovariaten Alter und Geschlecht. Die berichteten Zusammenhänge sind hervorgehoben. Signifikanzniveau $p < 0,05$ (gekennzeichnet als *).

Verbale Lern- und Gedächtnisleistung

Der Plasmainsulinspiegel korrelierte negativ mit der Summe der Lerndurchgänge (Dg 1 bis 5) aus dem VLMT ($r = -0,23$; $p = 0,098$), was unter Einbeziehung der Kontrollvariablen allerdings entfiel.

Bezüglich der Gedächtnisleistung zeigten sich folgende Zusammenhänge: die Glukose- und Insulinspiegel sowie der HOMA-Index korrelierten negativ mit der Vergessensrate der postdistraktionellen Wiedergabe (Dg 5 minus 6) (für Glukose: $r = -0,40$; $p = 0,003$; für HbA1c: $r = -0,32$; $p = 0,022$; für HOMA: $r = -0,28$; $p = 0,043$). Unter Kontrolle für Alter und Geschlecht blieb die Korrelation zwischen postdistraktioneller Wiedergabeleistung und N-BZS ($r = -0,37$; $p = 0,01$) bestehen und zeigte sich außerdem nun auch für den HbA1c ($r = -0,34$; $p = 0,019$). Ebenso korrelierte der N-BZS signifikant negativ mit der Verlustrate aus dem verzögerten Abruf (Dg 5 minus 7) ($r = -0,32$; $p = 0,018$), was auch unter Berücksichtigung der Kontrollvariablen persistierte ($r = -0,33$; $p = 0,23$).

Arbeitsgedächtnis

Bivariate Analysen für Glukoseparameter und das Arbeitsgedächtnis zeigten negative Trends zwischen dem N-BZS ($r = -0,27$; $p = 0,072$) sowie dem HbA1c ($r = -0,28$; $p = 0,054$) und der „Zahlenspanne vorwärts“. Auch ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen dem Plasmainsulinspiegel ($r = -0,29$; $p = 0,046$) sowie dem HOMA-Index ($r = -0,33$; $p = 0,023$) und der Wiedergabeleistung im Arbeitsgedächtnis.

Exekutivfunktion

Hinsichtlich der Exekutivfunktion zeigten sich folgende Ergebnisse: Die korrekte Aufgabenausführung im TMT Teil B dauerte umso länger, je höher der N-BZS ($r = 0,031$; $p = 0,024$, siehe Abb. 3.8), der Insulinspiegel ($r = 0,30$; $p = 0,031$) sowie der HOMA-Index waren ($r = 0,37$; $p = 0,007$, siehe Abb. 3.8). Diese Zusammenhänge fielen unter Kontrolle auf Alter und Geschlecht statistisch noch stärker aus (für Glukose: $r = 0,34$; $p = 0,02$; für Insulin: $r = 0,35$; $p = 0,017$; für HOMA: $r = 0,4$; $p = 0,005$).

Eine signifikante, ähnliche Korrelation zwischen dem N-BZS und der Leistung im Farbe-Wort-Interferenztest zeigte sich erst in der partiellen Korrelationsanalyse ($r = 0,28$; $p = 0,059$).

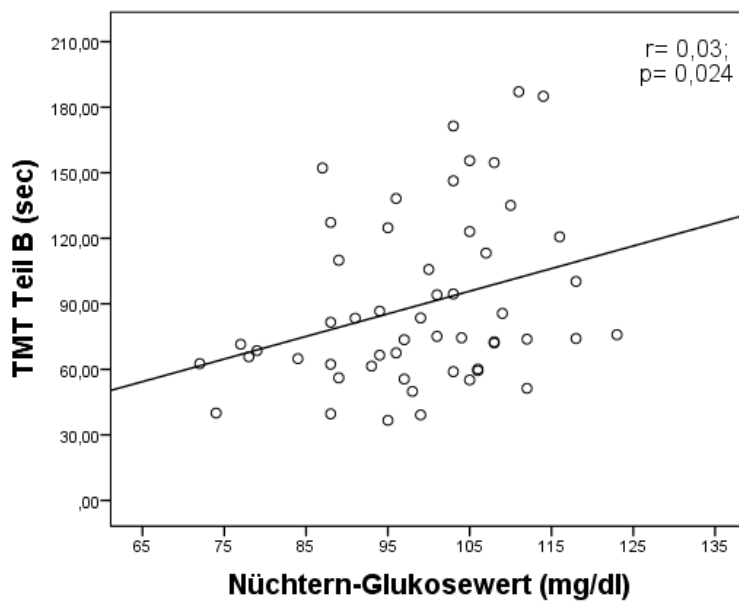
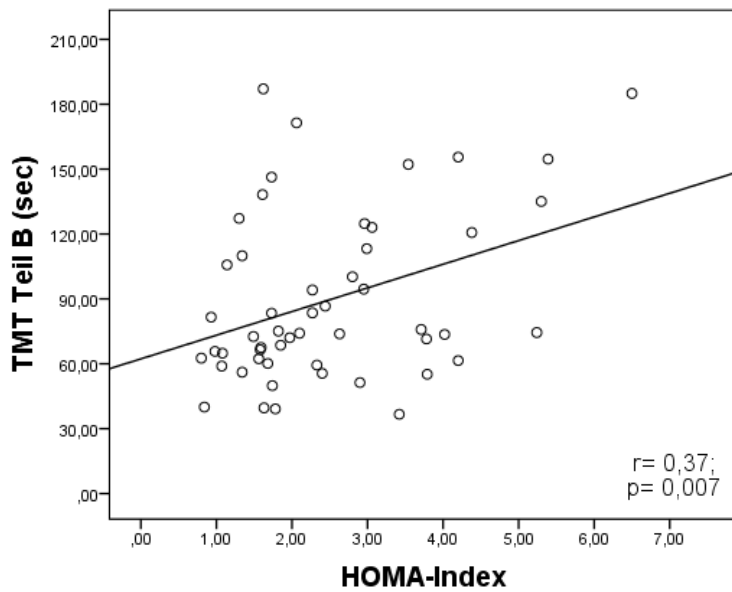


Abb. 3.8: Nüchtern-Glukosewert bzw. HOMA-Index und TMT Teil B

Gezeigt sind die signifikant positiven Zusammenhänge zwischen dem N-BZS und der Testzeit im TMT Teil B ($r = 0,30$; $p = 0,024$; $N = 53$) sowie zwischen dem HOMA-Index und dem TMT Teil B ($r = 0,37$; $p = 0,007$), welche sich beide auch unter Kontrolle für Alter und Geschlecht zeigten.

Sowohl die semantische ($r = -0,24$; $p = 0,094$), als auch die formallexikalische Wortflüssigkeit ($r = -0,24$; $p = 0,087$) zeigten eine trendweise negative Korrelation mit dem HOMA-Index und die formallexikalische WF zudem eine signifikant negative Korrelation mit dem Plasmainsulinspiegel ($r = -0,28$; $p = 0,041$, siehe Abb. 3.9).

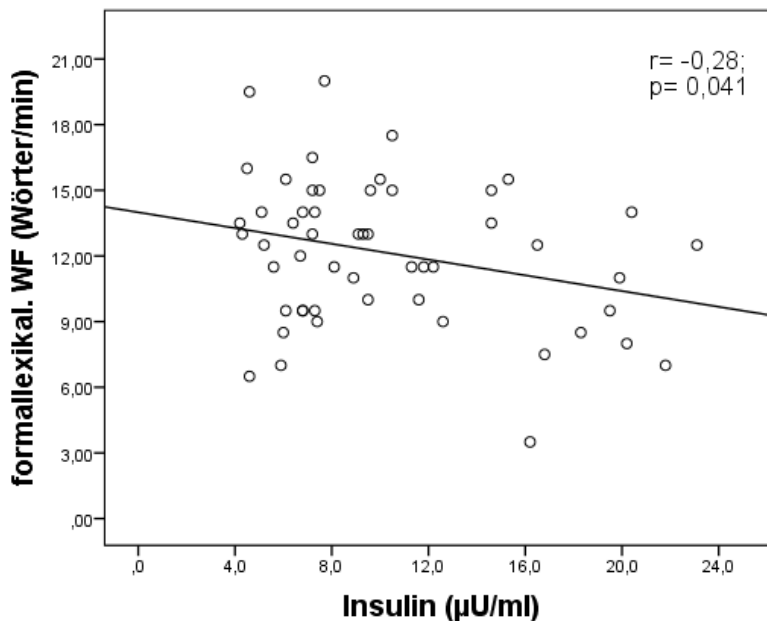


Abb. 3.9: Insulin und formallexikalische Wortflüssigkeit

Gezeigt ist der signifikant negative Zusammenhang zwischen Insulin und der formallexikalischen Wortflüssigkeit ($r = -0,28$; $p = 0,04$), welcher auch unter der Kontrolle für Alter und Geschlecht persistierte.

Unter Einbeziehung der Kontrollvariablen blieben die negativen Zusammenhänge zwischen formallexikalischer Wortflüssigkeit und dem Plasmainsulinspiegel ($r = -0,25$; $p = 0,087$) sowie HOMA-Index erhalten ($r = -0,27$; $p = 0,063$), zudem zeigte sich nun auch ein solcher mit dem N-BZS ($r = -0,32$; $p = 0,027$). Auch korrelierte der N-BZS negativ mit der Leistung im Kategorienwechsel des Regensburger Wortflüssigkeits-Tests ($r = -0,27$; $p = 0,051$), was unter partieller Korrelationsanalyse sogar Signifikanz erreichte ($r = -0,33$; $p = 0,045$).

3.5.4 Mögliche Mediatoreffekte

Ausgehend von den oben berichteten, signifikanten Korrelationen der Einzelelemente erfolgten gezielte, weiterführende Mediatoranalysen: so zum Modell aus kardiorespiratorischer Fitness über MD des linken Hippocampus auf Parameter der Exekutivfunktion (FWIT), welches als nicht signifikant verworfen werden musste. Außerdem zum Modell aus N-BZS über das relative Volumen der Grauen Substanz auf den Trail Making Test B, welche sich als signifikant erwies (siehe Tab. 3.11). Unter der Kontrolle für Alter und Geschlecht entfiel diese Signifikanz jedoch.

Effektart	Koeffizient ± SE (Mediationseffekt, %)	t	P	95% Konfidenzintervall (Bias-korrigiert)
a (UV - MV) (Effekt von UV auf MV)	-627,3466 ± 309,4014	-2,0276	0,0478	-
b (MV - AV) (Effekt von MV auf AV)	-0,0005 ± 0,0002	-2,6461	0,0109	-
c [(UV - AV) + MV] (totaler Effekt von UV auf AV)	1,0351 ± 0,4435	2,3338	0,0236	-
c' [(UV - AV) - MV] (isolierter direkter Effekt von UV auf AV)	0,7199 ± 0,4361	1,6508	0,1051	-
a * b (UV - MV - AV) (indirekter Effekt von UV auf AV über MV)	0,3152 ± 0,1828 (30,45%)	-	-	0,0025; 0,7197

Tab. 3.11: Mediatoranalyse

Analyse zum Modell aus: N-BZS (unabhängige Variable, UV) → relatives Volumen GS (Mediatorvariable, MV) → TMT B (abhängige Variable, AV). Für einen signifikanten Mediatoreffekt ($a * b$) müssen die Einzeleffekte a , b und c signifikant ($p \leq 0,05$), der isolierte direkte Effekt c' hingegen nicht-signifikant sein. Die Signifikanz des Mediatoreffekts wurde durch das Bias-korrigierte 95% Konfidenzintervall bestimmt, Null ausgeschlossen.

3.6 Zentrale Ergebnisse

Resümierend ist zu sagen, dass sich in unserer Kohorte nur wenige Korrelationen zwischen der aeroben Fitness und der zerebralen Struktur zeigten und sich diese auf die links-hippocampale Mikrostruktur begrenzten. Allerdings konnten keine Zusammenhänge zwischen der Fitness und der kognitiven Leistung oder dem möglichen zugrundeliegenden Mechanismus der Glukosehomöostase gezeigt werden. Zudem unterschieden sich ProbandInnen unterschiedlicher sportlicher Betätigung in keinem der getesteten Aspekte und ProbandInnen unterschiedlicher Fitness lediglich in intrazerebralen Volumina. Interessanterweise standen dennoch die Seruminsulinkonzentration und Insulinsensibilität in Zusammenhang mit dem hippocampalen Volumen. Korrelationen der zerebralen Struktur und Kognition zeigten sich fast ausschließlich für die Volumina der Grauen und Weißen Substanz mit komplexen Exekutivleistungen.

Dabei ist hervorzuheben, dass der N-BZS sowohl mit dem Volumen der Grauen Substanz, als auch komplexen Exekutivleistungen korrelierte und letztere wiederum mit dem Volumen der Grauen Substanz.

4 DISKUSSION

4.1 Aerobe Fitness und zerebrale Morphologie bzw. kognitive Leistung

Hinsichtlich der zerebralen Morphologie zeigte sich, dass eine höhere kardiorespiratorische Fitness mit besserer mikrostruktureller Integrität der Hippocampi assoziiert war (sowohl gemessen in FA, als auch MD). Dieser Zusammenhang persistierte unter Kontrolle für Alter und Geschlecht nur für den linken Hippocampus. Damit lag ein lokal begrenzter und zudem lateralisierte Zusammenhang zwischen der aeroben Fitness und der zerebralen Mikrostruktur, selektiv für den linken Hippocampus vor. Demgegenüber zeigten sich keinerlei Korrelation zwischen der Fitness und zerebralen oder hippocampalen Volumina und mithin der makroskopischen Struktur. Dennoch ergab der Vergleich von ProbandInnen unterschiedlicher körperlicher Fitness, dass Personen mit geringerer aerober Fitness ein geringeres Volumen der Grauen Substanz und zudem des linken HC hatten. Diese Prädominanz verstärkte den Hinweis auf einen lateralisierten Sporteffekt. Allerdings sei bei diesem Vergleich zu beachten, dass sich die Gruppen in Alter und Geschlechtsverteilung deutlich unterschieden. In einem ähnlichen Vergleich von Personen unterschiedlich umfangreicher sportlicher Aktivität (basierend auf Selbstangaben) fanden sich keinerlei signifikante Unterschiede. Dies weist darauf hin, dass die mikrostrukturellen Veränderungen vor der makrostrukturellen Volumenabnahme im Zuge des gesunden, oder auch pathologischen Alterns auftreten. So konnten auch Honea et al. [102] keine Korrelation zwischen dem $VO_2\text{max}$ und dem hippocampalen Volumen in nicht-dementen ProbandInnen demonstrieren. Erst bei Alzheimer-Erkrankten zeigte sich, dass ein erhöhter $VO_2\text{max}$ mit erhaltenem Volumen des medialen Temporalcortex ($p=0,034$) einherging. Es scheint also, dass die volumetrische Untersuchung nicht sensitiv genug für die frühen Veränderungen im neuronalen Alterungsprozess und damit einer mikrostrukturellen Analyse unterlegen ist (vgl. van Norden et al. [92]). Auch andere Studien sehen die Diffusivität der Hippocampusformation als sensitivsten Marker für Veränderungen auf struktureller sowie mnestischer Ebene; positiv schon in der Prodromalphase der Alzheimer Demenz. Sie berichteten, dass die MD die Krankheitsprogression am besten vorhersagte – wesentlich besser, als das hippocampale Volumen [91, 95, 103, 104]. Die Betrachtungen der FA ergaben hierbei ähnliche, aber statistisch schwächere Ergebnisse. Damit einhergehend zeigte sich in unseren Untersuchungen keine Korrelation zwischen den FA- und MD-Werten und dem hippocampalen Volumen. Dies stimmt mit anderen

Studien überein, die zeigten, dass mikrostrukturelle Schädigungen auch unabhängig von einer Volumenabnahme auftreten [91, 103]. Insgesamt ist zu sagen, dass die volumetrische Untersuchung der Hippocampi bisher als weitverbreiteter Standard für die Detektion und genauere Betrachtung von physiologischen und pathologischen Altersveränderungen galt. Doch zunehmend werden Studien veröffentlicht, in denen das Volumen zwar als Hinweis für neuroanatomischen Veränderungen, aber nicht als sensitiver Marker für funktionelle Veränderungen fungiert [91, 95, 105].

Die Frage nach einem möglichen direkten Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der kognitiven Leistung in Domänen der Exekutivfunktion, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit, verbale und räumliche Lern- und Gedächtnisleistung oder visuospatiale bzw. sensomotorische Fähigkeit ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Auch bestanden keine Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen sportlich aktiven oder inaktiven ProbandInnen.

Damit stehen unsere Ergebnisse im Unterschied zu anderen, vergleichbaren Studien, welche einen positiven Zusammenhang zwischen der aeroben Fitness und der kognitiven Leistung (betreffend exekutive Leistung, räumliche und deklarative Gedächtnisfunktion) einerseits und dem HC-Volumen andererseits zeigten [43, 48, 106]. Dies lässt vermuten, dass sich der protektiv wirkende Einfluss von körperlicher Aktivität auf geistige Struktur und Funktion nur langfristig und durch deutliche Fitnesszunahme bzw. Zunahme der sportlichen Aktivität manifestiert und mittels einer Querschnittsuntersuchung nicht erfasst werden kann. Außerdem könnten auch die Eigenschaften unserer Kohorte ursächlich sein. Denn wir schlossen – im Gegensatz zu oben genannten Vergleichsstudien [106, 107] – nur internistisch gesunde ProbandInnen ohne kognitive Einschränkungen ein, wodurch die Kohorte recht homogen war und nur wenige der Risikofaktoren für frühzeitiges kognitives Altern, wie bspw. Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen, aufwies. Zudem könnte eine mögliche Einflussnahme körperlicher Aktivität, dass also Unterschiede im Fitnessniveau auch mit Unterschieden in der kognitiven Leistung einhergehen, unter solch guten gesundheitlichen Bedingungen unserer ProbandInnen relativ gering und damit schwer zu eruieren sein. So wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass der positive Einfluss von Sport auf die neurokognitive Funktion besonders ausgeprägt in PatientInnen mit DMT2 oder bereits bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen ist [14, 15, 50]. Denkbar ist auch, dass bereits feinste neurophysiologische Veränderungen vorliegen, diese aber lange Zeit kompensiert werden und/ oder in neuropsychologischen Tests noch nicht praktisch

relevant sind. Hier ist zu bedenken, dass zur Ermittlung feinsten kognitiver Unterschiede in mental gesunden ProbandInnen sehr sensitive Teste benötigt werden und dass vor allem die Operationalisierung sehr komplexer, relationaler oder logischer Fähigkeiten nur schwer umgesetzt werden kann. Genau diese könnten es aber sein, die in besonderem Maße unter dem Einfluss durch kardiorespiratorische Fitness stehen [107, 108].

Ein weiteres methodologisches Problem ist die Operationalisierung und Quantifizierung der kardiorespiratorischen Fitness. Zwar gilt die Messung der belastungs-assoziierten Sauerstoffaufnahme durch eine Spiroergometrie als sehr reliabel und mithin als Goldstandard zur Evaluierung der kardiorespiratorischen Fitness [24]. Dennoch ist sie – wie auch die neuropsychologische Testung – stets von technischen und vor allem persönlichen, motivationalen Faktoren abhängig (*motivational bias*). Das zusätzlich erhobene subjektive Fitnesslevel (anhand Dauer und Häufigkeit bestimmter Sportarten und Einbeziehung der spezifischen MET-Werte) mittels des FKA's korrelierte nicht mit dem VO_{2max} , was womöglich an einer geringen Reliabilität der subjektiven Selbsteinschätzung liegt.

Auch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass durch Messung des VO_{2peak} allein die aerobe, kardiovaskuläre Fitness quantifiziert wird und andere Veränderungen unter körperlicher Aktivität nicht in die Untersuchung einfließen bzw. die Art der körperlichen Aktivität nicht beachtet wird. Diese Aspekte scheinen aber einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Sport und Kognition zu haben: so haben bspw. unterschiedliche Sportarten, wie reines Kraft- oder reines Ausdauertraining, oder beide kombiniert unterschiedlich ausgeprägte Effekte auf die kognitive Leistung [47, 50]. Zudem wird der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Kognition möglicherweise nicht allein durch die kardiorespiratorische Fitness, sondern auch durch komplementäre, direkt neuroprotektive oder neuromodulatorische Wirkungen (mittels Neurotrophine und anderer Signalwege) vermittelt [18, 47, 108, 109].

4.1.1 Zerebrale Morphologie und kognitive Leistung

Kongruent mit oben aufgeführten Aspekten fanden wir vor allem zwischen der hippocampalen Mikrostruktur und der kognitiven Leistung signifikante Korrelationen, nicht aber für volumetrische Bestimmungen. Unter Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht blieb dieser positive Zusammenhang überraschenderweise nur für die MD des linken HC und Parameter der Exekutivfunktion bestehen, nicht aber für mnestiche Leistungen. Damit zeigte sich für den Test der komplexen Exekutivfunktion

eine Tendenz zur Lateralisation. Hinsichtlich der klassisch HC-abhängigen deklarativen Gedächtnisfunktion waren die Ergebnisse inkonsistent oder gar invers.

Diese Dissoziation von Morphologie – zumindest hinsichtlich des Volumens – und Funktion des HC wurde auch in anderen Studien gezeigt [91, 95, 105] und weist darauf hin, dass eine direkte Inbezugsetzung oder Schlussfolgerung von zerebrostrukturellen Parametern auf die funktionelle, kognitive Ebene äußerst schwierig ist (vgl. den Heijer et al. und van Petten et al. [91, 105]). Außerdem fallen morphologische Veränderungen in unserer neurologisch gesunden Kohorte allenfalls sehr gering aus, wodurch sie mittels bildgebender Verfahren punktuell nur schwer zu detektieren sind. Auch können sie bei geringem Ausmaß funktionell kompensiert werden und sind mithin schwierig durch Testverfahren sicher zu ermitteln. Zudem sollten die verwendeten Tests für das verbale und spatiale Gedächtnis – der lediglich item-basierte VLMT und der computer-basierte Lokato-Test – auf ihre Sensitivität und Validität hinsichtlich der Beurteilung relationaler, komplexer Gedächtnisinhalte (ähnlich Chaddock et al. [110]) bzw. auf ihre Durchführbarkeit reevaluiert werden.

Korrelationen zwischen dem Volumen der Grauen Substanz und verschiedenen Tests der Exekutivleistung (FWIT, TMT Teil B) sowie der Wortflüssigkeit zeigten, dass die Graue Substanz – welche die Hippocampi und bspw. den präfrontalen Cortex subsummiert – insbesondere mit komplexen Exekutivfunktionen in Zusammenhang steht. Dabei ist zu betonen, dass im Besonderen diese Strukturen durch altersbedingte Degeneration und Atrophie betroffen sind und letztere zuvorderst die komplexen kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen [50].

Auffällig ist die Lateralisierung der beobachteten Zusammenhänge. So zeigten sich die Korrelationen sowohl zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und hippocampaler Mikrostruktur als auch jene zwischen der Diffusivität und der kognitiven Leistung (unter Kontrolle) jeweils nur für den linken Hippocampus. Dies könnte auf einen unproportional großen Effekt von Sport (oder umgekehrt des Altersrückgangs) auf den linken Hippocampus hinweisen, könnte aber auch für eine spezifische Aufgabenteilung sprechen. Eine Lateralisierung des Sporteffekts oder einer kognitiven Aufgabenspezifität postulierten auch andere Studien: so erwies sich das Volumen nur des linken HC als Mediator für den positiven Zusammenhang zwischen Sport und Gedächtnisleistung [7], lediglich die linkshippocampale Diffusivität korrelierte mit dem räumlichen Gedächtnis [95] und kann zudem als stärkster Prädiktor für die verbale Gedächtnisfunktion

angesehen werden [103]. Außerdem zeigte nur der linke HC eine Atrophie in MCI-PatientInnen [103] und die Beeinträchtigung der Mikrostruktur zeigte sich unter diesem neurodegenerativen Prozess auch eher inkonsistent bilateral, oder aber nur für den linken HC [105].

Resümierend hat sich unsere Annahme, dass die körperliche Fitness mit mikro- und makroskopischer Struktur des Gehirns – insbesondere des Hippocampus – und darüber auch mit der kognitiven Leistung assoziiert sei, nicht eindeutig bestätigt. Einzig zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und der linkshippocampalen Mikrostruktur. Letztere wiederum war mit der komplexen Exekutivfunktion, nicht aber mit der klassisch HC-abhängigen mnesischen Leistung assoziiert.

4.2 Glukoregulation und zerebrale Morphologie sowie kognitive Leistung

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Glukosestatus und neuronaler Morphologie zeigte sich eine Korrelation zwischen steigendem Insulinspiegel bzw. dem HOMA-Index und einem reduzierten hippocampalen Volumen sowie zwischen steigendem N-BZS und geringerem Volumen der Grauen Substanz. Damit einhergehend zeigte der Vergleich von ProbandInnen mit unterschiedlichem Glukosestatus, dass Personen mit normalem N-BZS (*normal fasting glucose*, NGT) ein größeres Volumen der Grauen Substanz hatten. Diese Ergebnisse, wonach ein stark negativer Zusammenhang zwischen dem N-BZS und dem Volumen der Grauen Substanz einerseits und dem Insulinspiegel bzw. der Insulinresistenz und dem hippocampalen Volumen andererseits bestand, stimmen mit verschiedenen anderen Studien überein [4, 77]. Sie weisen zudem auf eine verstärkte zerebrale Atrophie mit Prädominanz der Grauen Substanz (Cortices und subkortikale Strukturen) im Zuge einer gestörten Glukoregulation hin. Ähnlich zeigte es auch eine Langzeitstudie von Cherbuin et al. [77], welche einen stark positiven Zusammenhang zwischen dem N-BZS und der HC-Atrophie über einen Zeitraum von vier Jahren nachwies. Allerdings fanden wir – im Gegensatz zu einer ähnlichen Studie von Kerti et al. [4] – keine Assoziation mit der hippocampalen Mikrostruktur.

Bei der Korrelation der Parameter des Glukosemetabolismus und der kognitiven Leistung ergaben unsere Untersuchungen, dass Parameter der Glukosehomöostase (N-BZS, HbA1c, Insulinlevel, HOMA-Index) mit der Leistung verschiedener kognitiver Domänen

in direktem Zusammenhang stehen: hinsichtlich der Exekutivfunktion korrelierten alle vier Glukoseparameter negativ mit dem Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne vorwärts); Insulin und HOMA, vor allem aber der N-BZS negativ mit der Wortflüssigkeit (formallexikalisch, aber auch Kategorienwechsel) sowie alle drei Parameter gleichermaßen negativ mit der Leistung in Tests der komplexen Exekutivfunktion (TMT Teil B und trendweise mit dem FWIT). Eine bessere deklarative Gedächtnisleistung hingegen war assoziiert mit einem steigenden BZS (als N-BZS und HbA1c gemessen). Es zeigten sich keine Korrelationen mit der räumlichen Lern- und Gedächtnisfunktion.

Zudem zeigte der Vergleich von ProbandInnen mit unterschiedlichem Glukosestatus, dass Personen mit normalem N-BZS (*normal fasting glucose*, NGT) nicht nur ein größeres Volumen der Grauen Substanz hatten, sondern auch besser in Tests der Exekutivfunktion – wie dem TMT oder der Wortflüssigkeit abschnitten. Eine daraufhin angefertigte Mediatoranalyse zur Evaluierung eines möglicherweise indirekten, hirnvolumetrisch vermittelten Effektes des N-BZS auf die kognitive Exekutivleistung (N-BZS → relatives Volumen Graue Substanz → Trail Making Test B) fiel unter der Kontrolle für Alter und Geschlecht nicht-signifikant aus. Dies widersprach zumindest teilweise Ergebnissen einer ähnlichen Studie, welche einen kleinen Mediatoreffekt - allerdings des hippocampalen Volumens sowie dessen Mikrostruktur auf die verbale Lernfähigkeit – zeigte [4]. Bezüglich der verbalen Merkfähigkeit waren ProbandInnen unserer Studie mit normalem N-BZS allerdings schlechter, was sich in höheren Verlustraten der postdistraktionellen sowie der verzögerten Wiedergabe im VLMT äußerte.

Auch dieser insgesamt negative Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutzucker – bzw. Plasmainsulinspiegeln und der kognitiven Funktion bestätigte die Ergebnisse anderer Studien [3, 4, 77]. So ist davon auszugehen, dass eine Hyperinsulinämie bei Älteren mit einem beschleunigten kognitiven Rückgang einhergeht bzw. erhöhte Serumlevel mit einer geringeren mentalen Leistung assoziiert sind (vgl. Lamport et al. [39]). Allerdings lag der Fokus vieler Studien allein auf der Gedächtnis- und weniger auf der Exekutivfunktion und ergab eine deutliche Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtnisleistung durch eine gestörte Glukosetoleranz [3, 4, 39, 71, 77]. Doch genau in dieser Domäne – der verbalen und räumlichen Lern- und Gedächtnisleistung – sind die Ergebnisse unserer Untersuchung recht inkonsistent. Zu erwähnen ist diesbezüglich ein *review* von Awad et al. [61], die ebenso einen negativen Effekt geringerer Glukosetoleranz auf die Kognition resümierten, doch wurde hier betont, dass explizite Defizite bestimmter Domänen variabel ausfallen können. In unserer Kohorte fanden wir

bei erhaltener deklarativer Gedächtnisfunktion besonders Defizite im Bereich der Exekutivfunktion; dabei vor allem der komplexen Exekutivleistungen – vor allem also Aufgaben, die ein hohes Maß an behavioraler Kontrolle bzw. eine ständige flexible Re-Evaluierung fordern. Ebenso zeigte es eine andere Studie, die eine schlechte Leistung der Exekutivfunktion und des Arbeitsgedächtnisses bei schlechter Glukoregulation (erhoben durch einen oGTT) vorhersagte [60]. Darüber hinaus zeigte auch sie keinen Zusammenhang mit Tests des verbalen Gedächtnisses.

Auffallend ist, dass ein erhöhter N-BZS sowohl mit einem geringeren Volumen der Grauen Substanz, als auch mit einer geringeren Leistung in Aufgaben mit hoher exekutiver und Aufmerksamkeitsanforderung korrelierte. Diese neuropsychologischen Testergebnisse korrelierten wiederum mit dem Volumen der Grauen Substanz. Dies weist daraufhin, dass eine Hyperglykämie die Graue Substanz und damit verbundene kognitive Leistungen beeinträchtigen könnte. Die weitergehende Vermutung – dass die Beeinträchtigung der Exekutivleistung durch erhöhte Glukosespiegel hauptsächlich indirekt, über ein reduziertes Volumen entsprechender Hirnareale vermittelt sein könnte – konnte allerdings in einer dazu angefertigten, kontrollierten Mediatoranalyse nicht bestätigt werden. Stattdessen weist diese negativ ausgefallene Mediatoranalyse auf direkte Effekte oder zumindest multipel vermittelte Zusammenhänge des Glukosehaushaltes auf sowohl die zerebrale Morphologie, als auch die kognitiven Leistungen hin.

Resümierend bestätigte unsere Studie also die Annahme, dass eine Hyperglykämie und Hyperinsulinämie mit struktureller Beeinträchtigung des Gehirns sowie schlechter kognitiver Leistung assoziiert sind. Dabei schien insbesondere die Makrostruktur, also das Volumen der Grauen Substanz insgesamt betroffen zu sein (und nicht, wie bei der körperlichen Fitness, die Mikrostruktur begrenzt auf den Hippocampus). Darüber hinaus verstärkte sie Hinweise, wonach auch die Exekutivfunktion (vor allem komplexer Art) und das Arbeitsgedächtnis – und nicht, wie in vielen anderen Studien, prädominant das deklarative Gedächtnis – beeinträchtigt werden. Dabei ist davon auszugehen, dass die Glukoregulation in direktem Zusammenhang sowohl mit der zerebralen Struktur, als auch der kognitiven Leistung steht. Die ermittelten, teilweise gegensätzlichen

Zusammenhänge zwischen Glukoregulation und kognitiver Leistung bedürfen weiterer Abklärung.

4.3 Aerobe Fitness und Parameter des Glukosemetabolismus

Unsere Analyse zeigte keine Zusammenhänge zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und Parametern des Glukosemetabolismus (N-BZS, HbA1c, Insulinlevel, HOMA-Index). Dies steht im Kontrast zu Interventionsstudien, in denen Sport die Insulinsensitivität verbesserte [25-27, 75] – wodurch die Glukosemetabolisierung (vor allem in der Muskulatur) anstieg [22, 25, 111, 112] und die Insulinsekretion abnahm [12, 26], was zu reduzierten N-BZS und HbA1c-Konzentrationen führte [12, 26, 27]. Einhergehend mit diesen Ergebnissen erwies sich auch das Mediatormodell aus körperlicher Fitness über Parameter der Glukoregulation auf hirnstrukturelle und –volumetrische Parameter bzw. die kognitive Leistung als nicht stichhaltig. Genaue Aussagen über direkte oder indirekte Art der Einflüsse kardiorespiratorischer Fitness auf die zerebrale Morphologie und kognitive Leistung sind uns damit nicht möglich.

Eine wichtige Erklärung für unsere gegenteiligen Ergebnisse liegt zunächst im Querschnittscharakter der Studie und unterstreicht die Notwendigkeit prospektiver Studien über einen längeren Zeitraum. Denn auch die Alterationen der Glukosetoleranz vollziehen sich nur langsam, über einen langen Zeitraum. Ein anderer Grund könnte sein, dass unsere Kohorte nicht regelmäßig genug körperlich aktiv war, als dass es einen positiven Einfluss auf die Glukoregulation hätte geben können. Denn die Besserung der Insulinsensitivität dauerte in einer Interventionsstudie lediglich über 72h an [26], wohingegen unsere ProbandInnen mehrheitlich gerade einmal eine Sporteinheit pro Woche absolvierten (siehe Abb. 3.1: Anzahl Sporteinheiten pro Woche).

Auch eignen sich zur Detektion so feiner Veränderungen in einer Querschnittsanalyse möglicherweise nicht die absoluten Nüchtern-Werte der Glykämie und Insulinämie, sondern eher eine dynamischere Testung wie durch den oralen Glukosetoleranztest – wie er in den zuvor erwähnten Vergleichsstudien genutzt wurde.

Damit scheint sich auch unsere Annahme, dass sich die Zusammenhänge zwischen körperlicher Fitness und der zerebralen Struktur bzw. der kognitiven Leistung eventuell vermittelt der Glukoregulation als Mediatoreffekt ausbilden, nicht richtig zu sein. Stattdessen ist auch von direkten Assoziationen zwischen der körperlichen Fitness einerseits und der Glukoregulation andererseits auf die

zerebrale Struktur sowie die kognitive Leistung auszugehen. Zudem kommen auch andere Einfluss- bzw. Mediatorfaktoren in Frage.

4.4 Stärken und Limitationen der Studie

Stärke unserer Studie ist zum Einen die Kombination von mikrostrukturellen und volumetrischen Analysen des Hippocampus, wodurch auch geringfügige neurodegenerative Veränderungen detektiert werden können. Nur wenige Studien haben bisher die Mikrostruktur extrakortikaler Areale der Grauen Substanz anhand der DTI untersucht. Und innerhalb dieser wurde zumeist nur die Diffusivität, nicht aber die fraktionelle Anisotropie betrachtet. Denn letztere galt bisher vor allem als Maß der Integrität der Weißen Substanz, insbesondere großer Fasertrakte, und weniger für die Untersuchung der Grauen Substanz [94]. Deshalb ist die praktische Relevanz der FA zur Beurteilung der Grauen Substanz noch umstritten und sie ist wegen der geringen Datenlage schwer vergleichbar mit anderen Studien. Allerdings deutet die enge Korrelation zwischen der hippocampalen MD und der FA ($p < 0,01$) daraufhin, dass auch die FA valide für mikrostrukturelle Veränderungen der Grauen Substanz ist. Mit dieser zweiseitigen strukturellen Analyse des Gehirns ist auch eine höhere Sensitivität zur Ermittlung altersbedingter Neurodegenerationen gewährleistet.

Zum Anderen lagen unserer Arbeit durch die Analyse der Blutzucker- sowie Plasmainsulinwerte und des HOMA-Index verschiedene Parameter des Glukosemetabolismus zugrunde, welcher somit breitgefächert evaluiert werden konnte. Ebenso bietet auch die sehr umfangreiche neuropsychologische Testung einen Rückschluss auf verschiedenste kognitive Domänen. Zudem ist hervorzuheben, dass wir die kardiorespiratorische Fitness trotz des Alters unseres Probandenkollektivs experimentell durch Spiroergometrie ermittelten, wodurch eine hohe Reliabilität gewährleistet werden konnte.

Als Limitation sei angefügt, dass viele kausale Zusammenhänge und vor allem die Folgerung von zerebromorphologischen Aspekten auf die neuronale Funktion und kognitive Leistung Gegenstand von Spekulationen bleiben und nur in Tierstudien explizit untersucht werden können. Sowohl volumetrische, als auch mikrostrukturelle Analysen können nur bedingt Aussagen über die Integrität des Gehirnparenchyms liefern. Erstere, makroskopische Aspekte, unterliegen gewissen Ungenauigkeiten und interindividuellen Schwankungen (altersabhängiger oder auch konstitutioneller Art). Letztere sind aufgrund einer Voxelgröße von $\sim 6\text{mm}^3$ auch nur begrenzt aussagekräftig und ihre funktionelle

Relevanz aufgrund der bis dato geringen Datenlage noch nicht genau evaluierbar. Insgesamt können hirnstrukturelle Ergebnisse nur bedingt auf funktionelle und kognitive Ebenen übertragen werden. Dennoch deutet die hohe Konsistenz aus Human- und Tierstudien [2, 8] zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und neurokognitiver Struktur und Funktion auf ähnliche molekulare Mechanismen hin.

Als wichtigste Limitation unserer Untersuchungen gilt der Querschnittscharakter der Studie. Einerseits können die feinen Zusammenhänge zwischen körperlicher Fitness, Glukosemetabolismus und neurokognitiver Funktion nicht sensitiv genug untersucht werden. Denn sowohl die Schädigungsmechanismen durch erhöhte Seruminsulin- und Blutzuckerwerte, als auch die protektiven Effekte körperlicher Aktivität haben langfristige Wirkungen und sind daher erst im Verlauf mehrerer Jahre deutlich erkennbar. So zeigte die PATH-Studie keine Korrelation zwischen dem BZS und dem hippocampalen Volumen zum Zeitpunkt der baseline-Untersuchung, wohl aber eine hippocampale Atrophie bei erhöhten BZS nach vier Jahren [77]. Auch Forschungsergebnisse zum Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Fitness und der neurokognitiven Funktion wurden erst durch prospektive Interventionsstudien deutlich [50].

Andererseits ist es durch dieses Studiendesign schwierig bestimmte weitere Einflussfaktoren auszuschließen. So steht eine gute kardiovaskuläre Fitness oft in engem Zusammenhang mit einem insgesamt gesunden Lebensstil (hinsichtlich der Ernährung, sozialer Integration bzw. Interaktion und Stresslevel). Dadurch ist es schwer zu unterscheiden, ob mögliche Korrelationen zwischen der Fitness und der Kognition allein auf der körperlichen Fitness beruhen, oder bspw. auf einer gesunden Ernährung (reich an Ω 3-Fettsäuren und Kalorienrestriktion) [42]. Auch Bildungsgrad bzw. allgemeine Intelligenz verfälschen auf ähnliche Weise die Ergebnisse, beeinflussen sie doch das Abschneiden in kognitiven Tests einerseits und das Gesundheitsverhalten bzw. den Lebensstil andererseits [113]. Hinzukommt die Rekrutierung der ProbandInnen auf freiwilliger Basis. Dadurch könnten insbesondere aufmerksame, gesundheitsbewusste TeilnehmerInnen ausgewählt worden sein. Allerdings erhoben wir solche *confounder*, wie die Dauer der Ausbildung und den schulischen Abschluss, die allgemeine Ernährung und freizeithliche Beschäftigung durch Fragebögen (letzteres als „lifestyle-Score“ mittels des FKA) oder die gesundheitlichen Bedingungen anhand der ausführlichen klinischen Untersuchung. In der darauffolgenden Korrelationsanalyse zu den Kovariaten zeigten sich schließlich keine starken Zusammenhänge zwischen der kardiovaskulären Fitness oder der neurokognitiven Funktion und diesen Kofaktoren des Lebensstils, wie bspw. das

Ernährungsverhalten, der Genuss von Nikotin oder Alkohol, oder die kardiovaskulären Gesundheitsfaktoren. Dennoch sind sie nicht zu negieren und hätten in einer prospektiven Studie durch Konstanthaltung dieser interindividuellen Eigenschaften einen geringeren Einfluss auf die Messergebnisse gehabt. Die Auswertung der *follow up*-Untersuchung nach Intervention in dieser Kohorte wird dazu beitragen können, diese *confounder* zu minimieren und die Zusammenhänge und vor allem Einflüsse zwischen den untersuchten Größen genauer zu eruieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Mit unserer Studie suchten wir mögliche Risikofaktoren für neurodegenerative Prozesse zu identifizieren, um daraus potenzielle Präventionsstrategien bzw. Strategien für eine erhaltene neurologische Integrität und Funktion im hohen Alter abzuleiten. Die von uns vermuteten Zusammenhänge zwischen körperlicher Fitness bzw. Glukoregulation und neurokognitiver Struktur und Funktion bestätigten sich dabei nur teilweise:

Obwohl eine gute körperliche Fitness mit einer besseren links-hippocampalen Mikrostruktur assoziiert war, äußerte sich dies nicht auf der Ebene der kognitiven Leistungen und es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dieser und der körperlichen Fitness. Obgleich die kardiorespiratorische Fitness nicht mit der Glukoregulation assoziiert war, stand der Glukosestatus vielfältig in Zusammenhang mit der zerebralen Struktur und der kognitiven Leistung. So zeigten ProbandInnen mit erhöhtem Nüchternblutzuckerspiegel ein geringeres Volumen der Grauen Substanz und eine höhere Insulinämie ging mit einem reduzierten HC-Volumen einher. Dies könnte auf eine Beeinträchtigung vor allem der Grauen Substanz durch eine gestörte Glukoregulation hinweisen. Dieses neuroanatomische Korrelat stand zudem in engem, positivem Zusammenhang mit der komplexen Exekutivfunktion und so waren steigende Glukose- u Plasmainsulinspiegel darüber hinaus auch mit einer geringeren Exekutivleistung assoziiert. Überraschenderweise ergab unser Fokus auf Zusammenhänge von körperlicher Aktivität und der Glukoregulation mit der hippocampalen Morphologie und der korrespondierenden, deklarativen Gedächtnisfunktion nur sehr inkonsistente Ergebnisse.

Auffällig war die Selektivität und Lateralisierung des Sporteffekts: lediglich die Mikrostruktur und zwar des linken HC war beeinträchtigt. Ebenso korrelierte auch nur das Volumen des linken HC mit der kognitiven Leistung.

Insgesamt ist durch diese teilweise inkonsistenten Ergebnisse nicht nur von indirekten, über die Glukoregulation vermittelten Zusammenhängen zwischen der körperlichen Fitness und der zerebralen Struktur sowie kognitiven Funktion auszugehen. Stattdessen sind vielfältige – direkte wie indirekte – Zusammenhänge zwischen der Fitness bzw. dem Glukosehaushalt einerseits und der neuronalen Struktur und Funktion andererseits anzunehmen, die aufgrund ihrer Komplexität und zeitlich sehr langsamen Manifestation nur schwierig und in Langzeituntersuchungen genauer untersucht werden können. Erst durch eine prospektive Studie können nähere Aussagen zu diesen Zusammenhängen zwischen körperlicher Fitness, neuronaler Morphologie und kognitiver Leistung getroffen werden. Vor allem ist hier wichtig, ob diese Effekte auch bei kognitiv und internistisch gesunden ProbandInnen schon von Bedeutung sind. Daher ist die Durchführung und Auswertung unserer longitudinalen, kontrollierten Interventionsstudie von großer Wichtigkeit; auch um klinisch-praktische Schlussfolgerungen zur Bedeutung körperlicher Fitness sowie guter Glukoregulation für die neurokognitive Struktur und Funktion ziehen zu können und mögliche präventive Maßnahmen ableiten zu können. Dazu allerdings wäre eine Studie über einen längeren Zeitraum, das heißt mehrere Jahre, notwendig. Dabei sollte aufgrund der zahlreichen Zusammenhänge bspw. von Glukoseparametern mit Leistungen der Exekutivfunktion auch eine Einbeziehung der frontalen Gehirnareale in die neurostrukturelle Untersuchungen erwogen werden.

Auch wäre die Hinzunahme eines oralen Glukosetoleranztestes gut, wodurch die Glukosehomöostase nach Exposition und damit die tatsächliche Glukosetoleranz beurteilt werden kann. Dadurch könnten Störungen der Glukosehomöostase frühzeitiger aufgezeigt werden – also noch vor erhöhten Nüchternglukose- und Insulinwerten.

Zudem sollte ein stärkerer Fokus auf der Art der Einflüsse bestimmter Aspekte körperlicher Aktivität liegen, da es bspw. Unterschiede im Einfluss von Kraft- oder kardiorespiratorischem Ausdauertraining gibt. Ebenso sind die zugrundeliegenden Mechanismen genauer zu untersuchen. So sollten einerseits die kardio-metabolischen Folgen körperlicher Aktivität und deren möglicher Einfluss auf die zerebrale Morphologie und Funktion genauer untersucht werden; hier seit nicht nur die Glukoregulation, sondern auch der Blutdruck, die zerebrale Perfusion und das Körperfettgewebe zu nennen. Andererseits sollten aber auch die molekularen Mechanismen, d.h. die (intra- und inter-)zellulären Signalwege und Mediatoren auf neuronaler (bspw. Neurotransmitter, oder Neurotrophine im Liquor) sowie auf systemischer Ebene (bspw. Entzündungsmediatoren, der *insulin-like growth factor* und andere) genauer betrachtet werden. Dabei ist auch

herauszufinden, ob sich die vielseitigen Effekte vornehmlich indirekt – bspw. durch zuvor genannte Folgen von Perfusion und Boten- bzw. Mediatorstoffen – oder direkt, auf neurozellulärer Ebene (bspw. durch den Glukose- und Insulinspiegel im Liquor) auswirken. Davon könnten dann nicht nur Verhaltenshinweise für ein gesundes Altern und mithin behaviorale Präventionsmaßnahmen, sondern vielleicht sogar unterstützende Therapieansätze für neurodegenerative Krankheiten mit eben solchen sekundären Mediatorsubstanzen abgeleitet werden.

Auch ist die Validität der diffusionsgewichteten MRT in der Evaluation der Grauen Substanz genauer zu klären. Hier sollte besonders die Nutzbarkeit der fraktionellen Anisotropie sowie deren pathophysiologische Grundlagen in Bezug auf Strukturen der Grauen Substanz genauer untersucht werden. Ebenso ist auch die Bedeutung oder vielleicht sogar Überlegenheit der DTI aufgrund einer besseren Sensitivität in der Detektion neurodegenerativer Erkrankungen gegenüber der konventionellen, volumetrischen Analyse zu überprüfen. Hinweise für diese Aspekte der DTI lieferte unsere Studie bereits.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Exalto, L.G., Whitmer, R.A., Kappele, L.J., and Biessels, G.J., *An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease*. *Exp Gerontol*, 2012. 47(11): p. 858-64.
2. Luchsinger, J.A., *Type 2 diabetes, related conditions, in relation and dementia: an opportunity for prevention?* *J Alzheimers Dis*, 2010. 20(3): p. 723-36.
3. Convit, A., Wolf, O.T., Tarshish, C., and de Leon, M.J., *Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(4): p. 2019-22.
4. Kerti, L., Witte, A.V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D., and Floel, A., *Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure*. *Neurology*, 2013. 81(20): p. 1746-52.
5. Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H.J., Aleman, A., and Vanhees, L., *Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(3): p. CD005381.
6. Colcombe, S.J., Kramer, A.F., McAuley, E., Erickson, K.I., and Scalf, P., *Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions*. *J Mol Neurosci*, 2004. 24(1): p. 9-14.
7. Erickson, K.I., Prakash, R.S., Voss, M.W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K.S., White, S.M., Wojcicki, T.R., McAuley, E., and Kramer, A.F., *Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans*. *Hippocampus*, 2009. 19(10): p. 1030-1039.
8. van Praag, H., *Neurogenesis and exercise: past and future directions*. *Neuromolecular Med*, 2008. 10(2): p. 128-40.
9. Jessen, F.a.S., *A S3-Leitlinie "Demenzen"*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN); Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2015. Langversion, 1. Revision, 23-24.
10. Bickel, H. *Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen*. Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2016. Das Wichtigste-Informationsblätter: Deutsche Alzheimer Gesellschaft.
11. Chentli, F., Azzoug, S. and Mahgoun, S., *Diabetes mellitus in elderly*. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015. 19(6): p. 744-52.
12. Watson, G.S., Reger, M.A., Baker, L.D., McNeely, M.J., Fujimoto, W.Y., Kahn, S.E., Boyko, E.J., Leonetti, D.L., and Craft, S., *Effects of exercise and nutrition on memory in Japanese Americans with impaired glucose tolerance*. *Diabetes Care*, 2006. 29(1): p. 135-6.
13. Barnes, D.E., Yaffe, K., Satariano, W.A., and Tager, I.B., *A Longitudinal Study of Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Function in Healthy Older Adults*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2003. 51(4): p. 459-465.
14. Lautenschlager, N.T., Cox, K.L., Flicker, L., Foster, J.K., van Bockxmeer, F.M., Xiao, J., Greenop, K.R., and Almeida, O.P., *Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial*. *JAMA*, 2008. 300(9): p. 1027-37.
15. Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., and Rockwood, K., *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons*. *Arch Neurol*, 2001. 58(3): p. 498-504.
16. Kramer, A.F., Hahn, S., Cohen, N.J., Banich, M.T., McAuley, E., Harrison, C.R., Chason, J., Vakil, E., Bardell, L., Boileau, R.A., and Colcombe, A., *Ageing, fitness and neurocognitive function*. *Nature*, 1999. 400(6743): p. 418-9.
17. Hillman, C.H., Motl, R.W., Pontifex, M.B., Posthuma, D., Stubbe, J.H., Boomsma, D.I., and de Geus, E.J., *Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals*. *Health Psychol*, 2006. 25(6): p. 678-87.

18. McAuley, E., Kramer, A.F. and Colcombe, S.J., *Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older adults: a brief review*. Brain Behav Immun, 2004. 18(3): p. 214-20.
19. Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H., and Castaneda-Sceppa, C., *Physical activity/exercise and type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. 27(10): p. 2518-39.
20. Schmermund, A., [*Cardiorespiratory fitness. Importance of sports for health*]. Herz, 2004. 29(4): p. 365-72.
21. Voss, M.W., Erickson, K.I., Prakash, R.S., Chaddock, L., Kim, J.S., Alves, H., Szabo, A., Phillips, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E.L., Olson, E.A., Gothe, N., Vieira-Potter, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Cook, M.D., Woods, J.A., McAuley, E., and Kramer, A.F., *Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults*. Brain Behav Immun, 2013. 28: p. 90-9.
22. Halle, M., Kemmer, F.-W., Stumvoll, M., Thurm, U., and Zimmer, P., *Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus*. 2008, Scherbaum, W.A. Haak, T.: Deutsche Diabetes-Gesellschaft.
23. Friedmann-Bette, B., *Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2011. 62(Sportmedizin).
24. Scharhag-Rosenberger, F. and Schommer, K., *Die Spiroergometrie in der Sportmedizin*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2013. 64(Standards der Sportmedizin): p. 362-366.
25. Colberg, S.R., Sigal, R.J., Fernhall, B., Regensteiner, J.G., Blissmer, B.J., Rubin, R.R., Chasan-Taber, L., Albright, A.L., and Braun, B., *Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement*. Diabetes Care, 2010. 33(12): p. 147-167.
26. Boule, N.G., Weisnagel, S.J., Lakka, T.A., Tremblay, A., Bergman, R.N., Rankinen, T., Leon, A.S., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Rao, D.C., Bouchard, C., and Study, H.F., *Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study*. Diabetes Care, 2005. 28(1): p. 108-14.
27. Misra, A., Alappan, N.K., Vikram, N.K., Goel, K., Gupta, N., Mittal, K., Bhatt, S., and Luthra, K., *Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2008. 31(7): p. 1282-7.
28. Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H., Castaneda-Sceppa, C., and White, R.D., *Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association*. Diabetes Care, June 2006. 29:6.
29. Stewart, K.J., *Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: Plausible mechanisms for improving cardiovascular health*. JAMA, 2002. 288(13): p. 1622-1631.
30. Colcombe, S. and Kramer, A.F., *Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study*. Psychol Sci, 2003. 14(2): p. 125-30.
31. Cotman, C.W., Berchtold, N.C. and Christie, L.A., *Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation*. Trends Neurosci, 2007. 30(9): p. 464-72.
32. Floel, A., Witte, A.V., Lohmann, H., Wersching, H., Ringelstein, E.B., Berger, K., and Knecht, S., *Lifestyle and memory in the elderly*. Neuroepidemiology, 2008. 31(1): p. 39-47.
33. Kumari, M., Brunner, E. and Fuhrer, R., *Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000. 55(5): p. B228-32.
34. Dahle, C.L., Jacobs, B.S. and Raz, N., *Aging, vascular risk, and cognition: blood glucose, pulse pressure, and cognitive performance in healthy adults*. Psychol Aging, 2009. 24(1): p. 154-62.

35. Biessels, G.J., van der Heide, L.P., Kamal, A., Bleys, R.L., and Gispen, W.H., *Ageing and diabetes: implications for brain function*. Eur J Pharmacol, 2002. 441(1-2): p. 1-14.
36. Umegaki, H., *Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration?* Age Ageing, 2010. 39(1): p. 8-10.
37. Tseng, B.Y., Gundapuneedi, T., Khan, M.A., Diaz-Arrastia, R., Levine, B.D., Lu, H., Huang, H., and Zhang, R., *White matter integrity in physically fit older adults*. Neuroimage, 2013. 82: p. 510-6.
38. Gons, R.A.R., Tuladhar, A.M., de Laat, K.F., van Norden, A.G.W., van Dijk, E.J., Norris, D.G., Zwiers, M.P., and de Leeuw, F.-E., *Physical activity is related to the structural integrity of cerebral white matter*. Neurology, 2013. 81(11): p. 971-976.
39. Lamport, D.J., Lawton, C.L., Mansfield, M.W., and Dye, L., *Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review*. Neurosci Biobehav Rev, 2009. 33(3): p. 394-413.
40. Voss, M.W., Prakash, R.S., Erickson, K.I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J.S., Alves, H., Heo, S., Szabo, A.N., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E.L., Gothe, N., Olson, E.A., McAuley, E., and Kramer, A.F., *Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults*. Front Aging Neurosci, 2010. 2.
41. Marks, B., Katz, L., Styner, M., and Smith, J., *Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults*. British Journal of Sports Medicine, 2011. 45(15): p. 1208-1215.
42. Steiner, B., Witte, V. and Floel, A., *[Lifestyle and cognition: what do we know from the aging and neurodegenerative brain?]*. Nervenarzt, 2011. 82(12): p. 1566-77.
43. Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E., and Kramer, A.F., *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(7): p. 3017-22.
44. Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Raz, N., Webb, A.G., Cohen, N.J., McAuley, E., and Kramer, A.F., *Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003. 58(2): p. 176-80.
45. Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D.X., Hu, L., and Kramer, A.F., *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. 61(11): p. 1166-70.
46. Hillman, C.H., Erickson, K.I. and Kramer, A.F., *Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition*. Nat Rev Neurosci, 2008. 9(1): p. 58-65.
47. Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Erickson, K.I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N.J., Webb, A., Jerome, G.J., Marquez, D.X., and Elavsky, S., *Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(9): p. 3316-21.
48. Erickson, K.I., Prakash, R.S., Voss, M.W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K.S., White, S.M., Wojcicki, T.R., McAuley, E., and Kramer, A.F., *Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans*. Hippocampus, 2009. 19(10): p. 1030-9.
49. van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., and Gage, F.H., *Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice*. J Neurosci, 2005. 25(38): p. 8680-5.
50. Kramer, A.F., Erickson, K.I. and Colcombe, S.J., *Exercise, cognition, and the aging brain*. Journal of Applied Physiology, 2006. 101(4): p. 1237-1242.
51. Intlekofer, K.A. and Cotman, C.W., *Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease*. Neurobiology of Disease, 2013. 57: p. 47-55.
52. Bergman, M., *Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus*. Endocrine, 2013. 43(3): p. 504-513.

53. Klinker, R., Silbernagel, S., Pape, H.-C., and Gay, R., *Physiologie*. 2005, Klinker, R.: Thieme p. 930.
54. Kerner, W. and Brückel, J. *Diabetologie und Stoffwechsel. Supplement. Die Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft*. Deutsche Diabetes Gesellschaft: Kellerer, M., Matthaei, S. 2012. Aktualisierte Version 2012, S. 83-200.
55. Luchsinger, J.A., *Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective*. Eur J Pharmacol, 2008. 585(1): p. 119-29.
56. Craft, S., *Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation*. Neurobiol Aging, 2005. 26 Suppl 1: p. 65-9.
57. Corssmit, E.P., Romijn, J.A. and Sauerwein, H.P., *Review article: Regulation of glucose production with special attention to nonclassical regulatory mechanisms: a review*. Metabolism, 2001. 50(7): p. 742-55.
58. Convit, A., *Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model*. Neurobiol Aging, 2005. 26 Suppl 1: p. 31-5.
59. Awad, N., Gagnon, M., Desrochers, A., Tsiakas, M., and Messier, C., *Impact of peripheral glucoregulation on memory*. Behav Neurosci, 2002. 116(4): p. 691-702.
60. Messier, C., Tsiakas, M., Gagnon, M., and Desrochers, A., *Effect of age and glucoregulation on cognitive performance*. J Clin Exp Neuropsychol, 2010. 32(8): p. 809-21.
61. Awad, N., Gagnon, M. and Messier, C., *The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function*. J Clin Exp Neuropsychol, 2004. 26(8): p. 1044-80.
62. Manschot, S.M., Biessels, G.J., de Valk, H., Algra, A., Rutten, G.E., van der Grond, J., Kappelle, L.J., and Utrecht Diabetic Encephalopathy Study, G., *Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia, 2007. 50(11): p. 2388-97.
63. Hayashi, K., Kurioka, S., Yamaguchi, T., Morita, M., Kanazawa, I., Takase, H., Wada, A., Kitagaki, H., Nagai, A., Bokura, H., Yamaguchi, S., and Sugimoto, T., *Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. 94(2): p. 180-5.
64. Biessels, G.J. and Gispen, W.H., *The impact of diabetes on cognition: what can be learned from rodent models?* Neurobiol Aging, 2005. 26 Suppl 1: p. 36-41.
65. Gispen, W.H. and Biessels, G.J., *Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus*. Trends Neurosci, 2000. 23(11): p. 542-9.
66. Allen, A. and Messier, C., *Plastic changes in the astrocyte GLUT1 glucose transporter and beta-tubulin microtubule protein following voluntary exercise in mice*. Behav Brain Res, 2013. 240: p. 95-102.
67. Messier, C. and Teutenberg, K., *The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease*. Neural Plast, 2005. 12(4): p. 311-28.
68. Strachan, M.W., *Insulin and cognitive function in humans: experimental data and therapeutic considerations*. Biochem Soc Trans, 2005. 33(Pt 5): p. 1037-40.
69. Gasparini, L. and Xu, H., *Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease*. Trends Neurosci, 2003. 26(8): p. 404-6.
70. Strachan, M.W., *Insulin and cognitive function*. Lancet, 2003. 362(9392): p. 1253.
71. Watson, G.S. and Craft, S., *Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease*. Eur J Pharmacol, 2004. 490(1-3): p. 97-113.

72. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, s.A., and Hudspeth, A.J., *Principles of Neural Science*. Vol. 5. 2012, Mcgraw-Hill Professional. 1760.
73. Preston, A.R. and Eichenbaum, H., *Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory*. *Curr Biol*, 2013. 23(17): p. R764-73.
74. Barnes, J.N., Taylor, J.L., Kluck, B.N., Johnson, C.P., and Joyner, M.J., *Cerebrovascular reactivity is associated with maximal aerobic capacity in healthy older adults*. *J Appl Physiol* (1985), 2013. 114(10): p. 1383-7.
75. Baker, L.D., Frank, L.L., Foster-Schubert, K., Green, P.S., Wilkinson, C.W., McTiernan, A., Cholerton, B.A., Plymate, S.R., Fishel, M.A., Watson, G.S., Duncan, G.E., Mehta, P.D., and Craft, S., *Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis*, 2010. 22(2): p. 569-79.
76. Yaffe, K., Blackwell, T., Kanaya, A.M., Davidowitz, N., Barrett-Connor, E., and Krueger, K., *Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women*. *Neurology*, 2004. 63(4): p. 658-63.
77. Cherbuin, N., Sachdev, P. and Anstey, K.J., *Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study*. *Neurology*, 2012. 79(10): p. 1019-26.
78. Tombaugh, T.N. and McIntyre, N.J., *The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1992. 40(9): p. 922-935.
79. Helmstaedter, C., Lendt, M. and Lux, S., *VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*, G.B.T. GmbH, Editor. 2001.
80. Tombaugh, T.N., *Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education*. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2004. 19(2): p. 203-214.
81. Bench, C.J., Frith, C.D., Grasby, P.M., Friston, K.J., Paulesu, E., and Frackowiak, R.S.J., *Investigations of the Functional Anatomy of Attention using the Stroop Test*. *Neuropsychologica*, 1999. 31(9).
82. Harth, S., Müller, S.V., Aschenbrenner, S., Tucha, O., and Lange, K.W., *Regensburger Wortflüssigkeits-Test(RWT)*. *Zeitschrift Fur Neuropsychologie*, 2004. 15(4): p. 315-321.
83. Gatterer, G., Fischer, P., Simanyi, M., and Danielczyk, W., *The A-K-T ("Alters-Konzentrations-Test") a new psychometric test for geriatric patients*. *Functional neurology*, 1989. 4(3): p. 273-276.
84. Tewes, U. *HAWIE-R. Hamburger-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision; Handbuch und Testanweisung*. Verlag Hans Huber 1991. 2nd. ed.
85. Hautzinger, M., F., K. and Kühner, C., *BDI-II Beck Depressions-Inventar*. 2006: Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
86. Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., and Spielberger, C.D., *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. 1981: Weinheim: Beltz Test GmbH.
87. Watson, D., Clark, L.A. and Tellegen, A., *Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scale*. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1988. 54(6).
88. Boldt, F., Berbalk, A., Halle, M., Hoffmann, G., Löllgen, H., Schmidt Trucksäß, A., Urhausen, A., Völker, K., and Zurstegge, M., *Leitlinien zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin*. 2002, Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention.
89. Trappe, H.-J. and Löllgen, H., *Leitlinien zur Ergometrie*. 2000, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.
90. Wonisch, M., Fruhwald, F.M., Hofmann, P., Hödl, R., Klein, W., Kraxner, W., R., M., Pokan, R., D., S., and N., W., *Spiroergometrie in der Kardiologie - Klinische*

- Anwendungsmöglichkeiten*. 2003, Journal für Kardiologie, Österreichische Zeitung für Herz-Kreislaferkrankungen. p. 440-446.
91. den Heijer, T., der Lijn, F.v., Vernooij, M.W., de Groot, M., Koudstaal, P.J., der Lugt, A.v., Krestin, G.P., Hofman, A., Niessen, W.J., and Breteler, M.M.B., *Structural and diffusion MRI measures of the hippocampus and memory performance*. NeuroImage, 2012. 63(4): p. 1782-1789.
 92. van Norden, A.G., de Laat, K.F., van Dijk, E.J., van Uden, I.W., van Oudheusden, L.J., Gons, R.A., Norris, D.G., Zwiers, M.P., and de Leeuw, F.E., *Diffusion tensor imaging and cognition in cerebral small vessel disease: the RUN DMC study*. Biochim Biophys Acta, 2012. 1822(3): p. 401-7.
 93. Madden, D.J., Bennett, I.J., Burzynska, A., Potter, G.G., Chen, N.K., and Song, A.W., *Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging*. Biochim Biophys Acta, 2012. 1822(3): p. 386-400.
 94. Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E.V., and Pfefferbaum, A., *MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain*. Neuropsychol Rev, 2010. 20(2): p. 209-25.
 95. Carlesimo, G.A., Cherubini, A., Caltagirone, C., and Spalletta, G., *Hippocampal mean diffusivity and memory in healthy elderly individuals: a cross-sectional study*. Neurology, 2010. 74(3): p. 194-200.
 96. Smith, S.M., *Fast robust automated brain extraction*. Human Brain Mapp, 2002. 17(3): p. 143-155.
 97. Yongyue, Z., Brady, M. and Smith, S., *Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 2001. 20(1): p. 45-57.
 98. Patenaude, B., Smith, S.M., Kennedy, D.N., and Jenkinson, M., *A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation*. NeuroImage, 2011. 56(3): p. 907-922.
 99. Jenkinson, M. and Smith, S., *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. Medical Image Analysis, 2001. 5(2): p. 143-156.
 100. Baron, R.M. and Kenny, D.A., *The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations*. J Pers Soc Psychol, 1986. 51(6): p. 1173-82.
 101. Preacher, K.J. and Hayes, A.F., *Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models*. Behav Res Methods, 2008. 40(3): p. 879-91.
 102. Honea, R., Thomas, G.P., Harsha, A., Anderson, H.S., Donnelly, J.E., Brooks, W.M., and Burns, J.M., *Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer's Disease*. Alzheimer Disease and associated Disorders, 2009. 23(3).
 103. Fellgiebel, A. and Yakushev, I., *Diffusion tensor imaging of the hippocampus in MCI and early Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2011. 26 Suppl 3: p. 257-62.
 104. Zhang, B., Xu, Y., Zhu, B., and Kantarci, K., *The role of diffusion tensor imaging in detecting microstructural changes in prodromal Alzheimer's disease*. CNS Neurosci Ther, 2014. 20(1): p. 3-9.
 105. Van Petten, C., *Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis*. Neuropsychologia, 2004. 42(10): p. 1394-413.
 106. McAuley, E., Szabo, A.N., Mailey, E.L., Erickson, K.I., Voss, M., White, S.M., Wójcicki, T.R., Gothe, N., Olson, E.A., Mullen, S.P., and Kramer, A.F., *Non-Exercise Estimated Cardiorespiratory Fitness: Associations with Brain Structure, Cognition, and Memory Complaints in Older Adults*. Mental health and physical activity, 2011. 4(1): p. 5-11.

107. van Boxtel, M.P., Paas, F.G., Houx, P.J., Adam, J.J., Teeken, J.C., and Jolles, J., *Aerobic capacity and cognitive performance in a cross-sectional aging study*. *Med Sci Sports Exerc*, 1997. 29(10): p. 1357-65.
108. Smiley-Oyen, A., Lowry, K., Francois, S., Kohut, M., and Ekkekakis, P., *Exercise, Fitness, and Neurocognitive Function in Older Adults: The "Selective Improvement" and "Cardiovascular Fitness" Hypotheses*. *Annals of Behavioral Medicine*, 2008. 36(3): p. 280-291.
109. Etnier, J.L., Nowell, P.M., Landers, D.M., and Sibley, B.A., *A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance*. *Brain Res Rev*, 2006. 52(1): p. 119-30.
110. Chaddock, L., Erickson, K.I., Prakash, R.S., Kim, J.S., Voss, M.W., Vanpatter, M., Pontifex, M.B., Raine, L.B., Konkel, A., Hillman, C.H., Cohen, N.J., and Kramer, A.F., *A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children*. *Brain Res*, 2010. 1358: p. 172-83.
111. Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H., Castaneda-Sceppa, C., and White, R.D., *Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): p. 1433-8.
112. Paula Wesendonck Caponi, A.M.L., Graziela Hunning Pinto, Julia Borges, Melissa and Markoski, U.F., Machado, Beatriz D'Agord Schaan, *Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes*. *Clinics*, 2013. 68(7): p. 1010-1017.
113. Baker, D.P., Leon, J., Smith Greenaway, E.G., Collins, J., and Movit, M. *The Education Effect on Population Health: A Reassessment*. 2011. 37, DOI: 10.1111/j.1728-4457.2011.00412.x.

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Ich, Georgia Krey, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von körperlicher Fitness und der Glukosetoleranz auf die hippocampale Struktur und kognitive Leistung selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:.....

Unterschrift:.....