

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Auswirkungen eines motorisch-kognitiven Trainings  
auf den BDNF-Plasmaspiegel und das Hippokampusvolumen  
bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment und gesunden Probanden**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von ..... Janet Hausmann  
aus ..... Lübz  
Magdeburg ..... 2016

## **Bibliographische Beschreibung**

Hausmann, Janet

Auswirkungen eines motorisch-kognitiven Trainings auf den BDNF-Plasmaspiegel und das Hippokampusvolumen bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment und gesunden Probanden – 2016, 77 Blatt, 11 Abbildungen, 9 Tabellen, 4 Anlagen

### **Kurzreferat**

Eine leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) geht mit einem erhöhten Risiko einher, im weiteren Verlauf an einer Demenz zu erkranken. Bislang existiert keine pharmakologische Behandlungsoption, die einen Progress dieser neurodegenerativen Erkrankung verhindern kann. Klinisch-neuropsychologische Symptome sind mit Substanzminderungen in gedächtnisrelevanten Arealen wie dem Hippokampus assoziiert. Reduzierte Spiegel des Neurotrophins BDNF sind beim MCI beschrieben und es gibt Hinweise auf eine Korrelation zur Progressionsrate.

Die vorliegende Studie untersucht die Auswirkungen eines kombinierten motorisch-kognitiven Trainings in 12 wöchentlichen Sitzungen auf das Hippokampusvolumen sowie kurzfristige und langfristige Veränderungen des BDNF-Plasmaspiegels bei 34 MCI-Patienten zwischen 55 und 75 Jahren und vergleicht diese mit 19 gleichaltrigen Gesunden.

Das Trainingsprogramm erwies sich bei allen Teilnehmern als wirksam auf kognitive Testparameter, eine Veränderung des Hippokampusvolumens zeigte sich nicht. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen MCI und Gesunden hinsichtlich der BDNF-Plasmaspiegel: Diese stiegen bei den MCI nur in den ersten vier Trainingswochen an, während dieser Effekt bei den Gesunden bis über die Trainingsphase hinaus andauerte. Zusammenhänge zu Lebensstilfaktoren oder zum BDNF-Val66Met-Polymorphismus fanden sich nicht. Eine Korrelation zwischen BDNF-Anstieg und Verbesserungen in den das Verbalgedächtnis betreffenden neuropsychologischen Tests gab es nur in der Gruppe der Gesunden.

Die Daten weisen auf eine bereits verminderte BDNF-Verfügbarkeit bei kognitiv beeinträchtigten Individuen hin, daher scheint es sinnvoll, möglichst präventiv zu intervenieren. Bei dennoch eintretenden kognitiven Verbesserungen bei MCI, welche möglicherweise über Kompensationsmechanismen, die das cholinerge System der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitssteuerung betreffen, erklärbar sind, kann ein motorisch-kognitives Training trotzdem eine im klinischen Alltag etablierbare Behandlungsoption für MCI-Patienten darstellen. Untersuchungen an größeren Probandenzahlen und über einen längeren Interventionszeitraum sind wünschenswert.

# INHALTSVERZEICHNIS

Dokumentationsblatt .....	I
Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Danksagung .....	IX
Ehrenerklärung .....	X
Darstellung des Bildungsweges .....	XI
Wissenschaftliche Beiträge .....	XII
Anlagen .....	XIV
<b>1 Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Mild Cognitive Impairment</i> .....	1
1.1.1 Definition und Klassifikation.....	1
1.1.2 Hirnmorphologische Veränderungen bei MCI-Patienten.....	2
1.1.3 Therapeutische Optionen .....	4
1.2 <i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)</i> .....	6
1.2.1 Überblick über die Funktion des Neurotrophins BDNF im Gehirn .....	6
1.2.2 BDNF bei Demenzerkrankungen und MCI .....	7
1.3 <i>Eingrenzung des Themas der eigenen Studie und Hypothesen</i> .....	7
<b>2 Methodik .....</b>	<b>9</b>
2.1 <i>Probanden</i> .....	9
2.1.1 Rekrutierung.....	9
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	9
2.1.3 Probandenzahl .....	11
2.2 <i>Studiendesign und Randomisierung</i> .....	11
2.3 <i>Das Trainingsprogramm</i> .....	13
2.3.1 Organisation und Ablauf.....	13
2.3.2 Der motorische Teil des Trainings.....	14
2.3.3 Der kognitive Teil des Trainings .....	15
2.4 <i>BDNF-Bestimmung</i> .....	16

2.4.1	Blutentnahme .....	17
2.4.2	Aufarbeitung und Messung mittels ELISA .....	17
2.5	<i>Strukturelle Bildgebung – Hippokampusvolumetrie</i> .....	19
2.5.1	Prinzip der Hippokampusvolumetrie .....	19
2.5.2	Datenaquirierung.....	19
2.5.3	Durchführung der Hippokampusvolumetrie .....	20
2.6	<i>Statistik</i> .....	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1	<i>Grundsätzliches</i> .....	24
3.2	<i>Neuropsychologische Trainingseffekte</i> .....	25
3.3	<i>BDNF</i> .....	26
3.3.1	Betrachtung des BDNF über den gesamten Trainingszeitraum (Vorher-Nachher-Effekte) .....	27
3.3.2	Betrachtung kurzfristiger BDNF-Alterationen innerhalb des Trainingszeitraumes ...	29
3.3.3	Korrelation BDNF und Lebensstil bzw. Polymorphismus .....	30
3.4	<i>Hippokampusvolumetrie</i> .....	32
3.4.1	Gruppenvergleich von trainierten MCI und nicht trainierten MCI.....	33
3.4.2	Gruppenvergleich von MCI und gesunden Kontrollen.....	34
3.5	<i>Multiple Regressionsanalyse</i> .....	35
3.5.1	Korrelation der Hippokampusvolumina mit demographischen Parametern und Biomarkern zum Ausgangszeitpunkt .....	36
3.5.2	Analyse des trainingsabhängigen Zusammenhanges zwischen Hippokampusvolumen und BDNF .....	37
3.5.3	Prädiktoren für eine trainingsinduzierte Änderung des Hippokampusvolumens.....	38
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>40</b>
4.1	<i>Diskussion der trainingsunabhängigen Einflüsse auf den BDNF-Plasmaspiegel</i> .....	41
4.2	<i>Einfluss von Training auf BDNF – Einordnung der eigenen Ergebnisse in die Studienlage &amp; Assoziation zur Gedächtnisleistung</i> .....	43

4.3	<i>Diskussion der unterschiedlichen BDNF-Trainingseffekte zwischen Patienten und Gesunden – molekulare Mechanismen</i> .....	50
4.4	<i>Erklärungsversuche für eine verbesserte kognitive Funktion trotz Beeinträchtigung der BDNF-Expression bei MCI-Patienten</i> .....	53
4.5	<i>Der BDNF-Val66Met-Polymorphismus und dessen Einfluss auf die Gedächtnisfunktion</i> .....	56
4.6	<i>Das Hippokampusvolumen im Rahmen des Alterungsprozesses</i> .....	57
4.7	<i>Diskussion der ausbleibenden Trainingseffekte auf das Hippokampusvolumen</i> .....	59
4.8	<i>Diskussion der Assoziation des Hippokampusvolumens zum BDNF sowie zu weiteren Einflüssen</i> .....	60
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>76</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Alzheimerdemenz
aMCI	<i>amnesic mild cognitive impairment</i> (amnestische leichte kognitive Störung)
ANOVA	<i>analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
BDI-II	<i>Beck depression inventory II</i> (Beck Depressionsinventar II)
BDNF	<i>brain derived neurotrophic factor</i> (Neurotrophin)
BMI	Body Mass Index
CA	Cornu ammonis
CREB	<i>cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein</i> (Transkriptionsfaktor)
denDF	<i>denominator degrees of freedom</i> (Freiheitsgrade des Nenners)
df	<i>degrees of freedom</i> (Freiheitsgrade)
DNA	<i>desoxyrebonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (antikörperbasiertes Nachweisverfahren)
F	Fisher-Test auf Signifikanz des Regressionsansatzes
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GM	<i>gray matter</i> (graue Substanz)
HC	<i>hippocampus</i> (Hippokampus)
HCV	<i>hippocampal volume</i> (Hippokampusvolumen)
KI	Konfidenzintervall
MAP-K I/II	<i>mitogen activated protein kinase I/II</i> (Proteinkinasen)
MCI	<i>mild cognitive impairment</i> (leichte kognitive Störung)
MCI-MD	<i>mild cognitive impairment – multiple domain</i> (leichte kognitive Störung multipler Domänen)
MCI-SD	<i>mild cognitive impairment – single domain</i> (leichte kognitive Störung einzelner Domäne)
Met	Methionin
MMSE	<i>mini mental status examination</i> (Mini Mental Status Test)

MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	Medialer Temporallappen
n	<i>number</i> (Probandenzahl)
naMCI	<i>non amnesic mild cognitive impairment</i> (nicht-amnestische leichte kognitive Störung)
NBM	Nucleus basalis Meynert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
numDF	<i>numerator degrees of freedom</i> (Freiheitsgrade des Zählers)
p	<i>probability</i> (Signifikanzwert der Wahrscheinlichkeit)
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (Polymerasekettenreaktion)
PET	Positronenemissionstomographie
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
r	Korrelationskoeffizient
REML	<i>restricted maximum likelihood</i> (restringierte Maximum-Likelihood-Schätzung)
ROCF	<i>Rey Osterrieth Complex Figure Test</i> (Rey-Osterrieth-Test)
ROI	<i>region of interest</i> (interessierende Region)
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
t	Ergebnis des T-Tests
T1/2	Messzeitpunkte 1/2
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TBV	<i>total brain volume</i> (Gesamthirnvolumen)
Tg	transgen
THQ	Taille-Hüft-Quotient
TIV	<i>total intracranial volume</i> (gesamtes intrakranielles Volumen)
TMT-A/B	<i>Trail Making Test</i> (Zahlenverbindungstest), Version A/B
TrkB	<i>tyrosine receptor kinase B</i> (Tyrosinrezeptorkinase B)
ucf	<i>universal contour files</i> (Universalkonturdateien)
Val	Valin
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

VLMT LD	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – <i>long delay</i> (lange Verzögerung)
VLMT SD	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – <i>short delay</i> (kurze Verzögerung)
VLMT sum	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – Summe Lerndurchgänge
WM	<i>white matter</i> (weiße Substanz)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 EINFÜHRUNG

## 1.1 Mild Cognitive Impairment

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Mild Cognitive Impairment (MCI), die leichte kognitive Störung, ist definiert als ein auf das Bildungsniveau bezogener, über die Altersnorm hinausgehender Abbau einer oder mehrerer höherer Hirnfunktionen [1], wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, räumliches Denken oder Sprache. Eine relevante Alltagsbeeinträchtigung soll im Gegensatz zu Demenzerkrankungen nicht vorliegen. Die kognitiven Leistungen der MCI-Patienten liegen hierbei zwischen denen von Gesunden und Demenzpatienten und sind progredient [2], sodass MCI als Risikofaktor bzw. als Vorstadium für eine Demenz angesehen werden kann.

Daten zur Prävalenz des MCI variieren je nach verwendeten Diagnosekriterien und Population, in der sie erhoben worden sind, zwischen 3 und 27 % bei Personen über 65 Jahren [1,3–5]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, vaskulären Risikofaktoren und geringerem Bildungsgrad, es bestehen aber keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [5–7]. Die Progressionsrate in eine Demenz, vor allem die Demenz vom Alzheimerstyp, beträgt zwischen 16 und 18 % pro Jahr [2,8] und ist am höchsten bei im Vordergrund stehenden Gedächtnisstörungen und fehlenden Komorbiditäten, welche die kognitiven Defizite erklären [9].

Winblad et al. empfahlen 2004 folgende Diagnosekriterien für das Vorliegen eines MCI [10]:

- Anamnestisch oder fremdanamnestisch berichtete kognitive Defizite
- Keine manifeste Demenz
- Keine normale kognitive Funktion
- Verschlechterung einer kognitiven Domäne im Verlauf
- Erhaltene allgemeine Funktionsfähigkeit, aber evtl. Schwierigkeiten in der Bewältigung komplexer Aktivitäten des täglichen Lebens

Man kann MCI-Patienten in vier verschiedene Gruppen subklassifizieren:

1. Vorhandensein von Gedächtnisstörungen (amnesic MCI, aMCI) [11]
  - a. Isoliert (MCI-amnesic type, MCI-AT [12] bzw. amnesic MCI single domain, aMCI-SD [11]) oder

- b. in Kombination mit Defiziten anderer kognitiver Domänen (MCI-multiple cognitive deficits type with memory deficits, MCI-MCDT [12], bzw. amnestic MCI multiple domain, aMCI-MD [11]),
- 2. Fehlen von Gedächtnisstörungen bei kognitiven Defiziten (non amnestic MCI, naMCI) [11]
  - a. Einer (non-amnestic MCI single domain, naMCI-SD [11]) oder
  - b. Mehrerer anderer kognitiver Domänen (non-amnestic MCI multiple domain, naMCI-MD [11] bzw. MCI-multiple cognitive deficits type without memory deficits, MCI-MCDT [12]), wie z. B. visuokonstruktive Störungen, Exekutivfunktionsstörungen, Aphasie, Apraxie, psychomotorische Verlangsamung.

Für den aMCI-MD-Typus konnte gezeigt werden, dass mit Ausnahme der exekutiven Funktion die o. g. kognitiven Bereiche etwa gleichermaßen betroffen sind. Im Gegensatz dazu sollen Patienten, die als naMCI-MD klassifiziert werden, vor allem schlechtere Testergebnisse für visuokonstruktive Fähigkeiten, psychomotorische Geschwindigkeit und Feinmotorik haben [13].

Relevant sind diese Einteilungen dahingehend, dass das Muster der Beeinträchtigungen einen Hinweis auf den Ort der zugrundeliegenden neuropathologischen Schädigung und damit auf die Art der sich möglicherweise entwickelnden Demenz geben kann. Verlaufsbeobachtungen haben gezeigt, dass aus der aMCI eher eine Demenz vom Alzheimer-Typ hervorgeht, während sich bei fehlenden Gedächtnisbeeinträchtigungen eher andere Demenzformen entwickeln, wie die frontotemporale Demenz oder die Lewy-Body-Demenz [1].

### 1.1.2 Hirnmorphologische Veränderungen bei MCI-Patienten

Mit Hilfe der zerebralen Bildgebung konnte man in den letzten Jahren feststellen, dass ähnlich wie bei Demenzpatienten in geringerem Maße auch schon bei MCI-Patienten Atrophien in bestimmten Hirnarealen zu finden sind, wenn man diese mit gesunden Kontrollgruppen vergleicht.

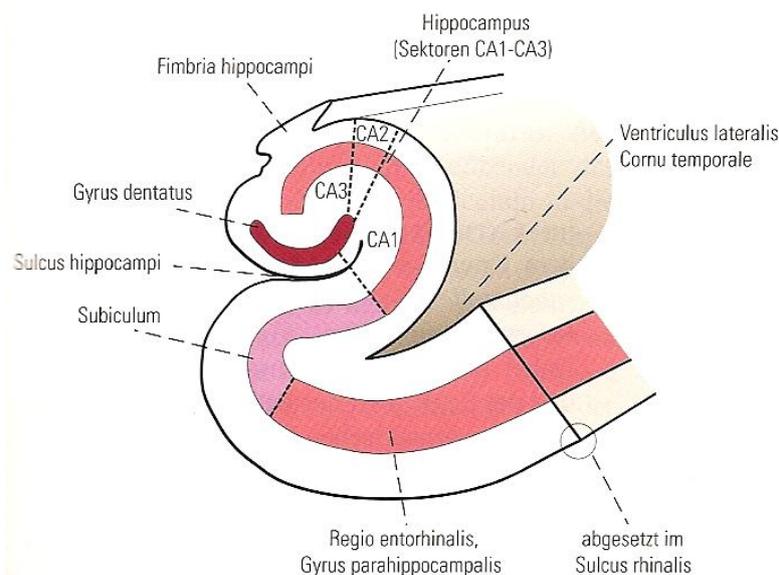
Einige Untersuchungen von MCI-Patienten ergaben, dass das globale Volumen der grauen Substanz zwischen dem von gesunden Probanden und von Alzheimer-Patienten liegt, sich aber nicht signifikant von der jeweiligen Gruppe unterscheidet [14].

Andere Studien fanden bei MCI-Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikante globale Hirnsubstanzverluste [15].

Unterschiede konnten auch gefunden werden, wenn man bestimmte Hirnareale isoliert betrachtet:

Diverse Arbeitsgruppen beschrieben signifikante lokale Substanzverluste bei aMCI-Patienten im medialen Temporallappen (MTL) verglichen mit gesunden älteren Probanden [14,16–23]. Zum MTL gehören, wie in Abbildung 1 dargestellt, neben Hippokampus (bestehend aus Gyrus dentatus, Cornu ammonis CA 1-4 und Subikulum) auch der Gyrus parahippocampalis (mit entorhinalem und perirhinalem Kortex) [24]. Zudem konnte u. a. mittels voxelbasierter Morphometrie eine gegensinnige Korrelation zwischen kognitiver Funktion und Atrophie in Hippokampus, parahippokampalem und entorhinalen Kortex sowie zingulärem Kortex bei Gesunden, MCI und Alzheimerpatienten nachgewiesen werden [23,25,26].

Abbildung 1: **Hippokampusformation und Gyrus parahippocampalis**



Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Hirnatrophie bei MCI-Patienten verglichen mit kognitiv normalen Kontrollen im entorhinalen Kortex am deutlichsten ausgeprägt ist und sogar die Hippokampusatrophie übertrifft [19,27].

Zudem zeigte sich, dass MCI-Patienten, die im Verlauf von drei Jahren eine Alzheimerdemenz entwickelten, im Vergleich zu denen, die stabil blieben, eine vermehrte Atrophie aufwiesen [17,21,28–32]. Daraus lässt sich schließen, dass unterschiedliche volumetrische Verfahren Hinweise darauf geben können, ob jemand eher eine Demenz entwickeln wird oder ob die kognitiven Defizite stabil bleiben.

In verschiedenen kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich das Atrophiemuster in den einzelnen MCI-Subgruppen entsprechend der kortikalen Lokalisation der betroffenen Funktionen unterscheidet [16,22,33]. Es zeigte sich, dass es bei naMCI-Patienten zu keiner bzw. einer geringeren Atrophie von Hippokampus und medialem bzw. inferiorem Temporallappen kommt [31], was mit der klinischen Symptomatik vereinbar ist, da diese Hirnstrukturen wesentlich an der Gedächtnisfunktion beteiligt sind. Patienten mit MCI vom nicht-amnestischen Typ wiesen Atrophien eher im Bereich des posterioren Zingulum, posterioren Temporallappens und parietalen Assoziationskortex auf [22].

### 1.1.3 Therapeutische Optionen

Eine Therapie des Mild Cognitive Impairment hat das Ziel, die Progression der Erkrankung zu einer manifesten Demenz aufzuhalten oder zumindest zu verzögern. Dafür gibt es bisher keine etablierten Behandlungsmethoden. Es gibt jedoch mehrere Ansätze, mit deren Hilfe versucht wird, dies zu erreichen: Zum einen pharmakotherapeutisch, zum anderen durch kognitive oder physische Interventionen. Beide Möglichkeiten gestalten sich bisher mehr oder minder erfolgreich und wurden erst in den letzten Jahren zunehmend untersucht.

Die pharmakologische Behandlung von MCI-Patienten zielt darauf ab, die Konversion zu einer Alzheimer-Erkrankung zu verlangsamen. Cholinesteraseinhibitoren, wie Donepezil, Rivastigmin und Galantamin, welche zur Progressionsverzögerung bei manifester Demenz angewandt werden, sind auch an MCI-Patienten untersucht worden. Ein Nutznachweis konnte bisher in keiner kontrollierten randomisierten Studie erbracht werden [34]. Die Konversionsrate reichte von 13 (nach zwei Jahren) bis 25 % (nach 3 Jahren) in den behandelten Gruppen im Vergleich zu 18 bzw. 28 % in den Placebogruppen [35]. Neben der Notwendigkeit eines sicheren klinischen Effektes ist auch zu bedenken, dass die Nebenwirkungen dieser Cholinergika nicht außer Acht zu lassen sind: Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen in mehr als 10%, Muskelkrämpfe, Schwindel, Synkopen, Erregungszustände in 1-10 %, Bradykardie und gastrointestinale Ulzera in 0,1-1 % der Fälle [36].

Im Kontrast zur Pharmakotherapie hat sich der Therapieansatz, MCI-Patienten ein bestimmtes kognitives und/oder motorisches Training zukommen zu lassen, bisher in zahlreichen Studien als erfolgversprechend erwiesen. Es gibt nur sehr wenige Untersuchungen, die keinen Therapieeffekt finden konnten.

Nach Clare et al. werden drei Ebenen der kognitiven Intervention unterschieden [37]:

1. Kognitive Stimulation: Gruppenaktivitäten, die kognitive und soziale Arbeitsweisen fördern sollen, z. B. durch Diskussionen
2. Kognitive Rehabilitation: Ein auf den Patienten zugeschnittenes Programm, das die Aktivitäten des täglichen Lebens erleichtern, erhalten oder wiederherstellen soll
3. Kognitives Training: Erlernen von Strategien und Fähigkeiten, die die kognitive Funktion verbessern sollen, z. B. Mnemostrategien

Während kognitive Rehabilitation bei MCI-Patienten nicht in erster Linie notwendig ist, da alltägliche Aktivitäten per definitionem noch unbeeinträchtigt sind, bilden die anderen beiden Methoden wichtige Bestandteile eines effektiven Trainingsprogrammes. Beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten, z. B. die Gedächtnisleistung, sollen geschult werden, aber andererseits sollen auch gesunde Kapazitäten gestärkt werden, um Defizite auszugleichen. Der Patient soll dabei lernen, dass er selbst die Fähigkeit besitzt, eine gewisse Kontrolle über seine eigenen Leistungen zu erlangen [38].

Die meisten Studien verglichen MCI-Patienten, die über mehrere Wochen eine bestimmte kognitive Intervention erhalten haben, mit MCI-Patienten ohne jegliche Intervention, auch um für Wiederholungseffekte bei der neuropsychologischen Testung zu kontrollieren. In wenigen Untersuchungen konnten nur subjektive, aber keine objektiven Verbesserungen festgestellt werden [39,40] bzw. nicht-signifikante Verbesserungen in neuropsychologischen Testbatterien [41–43]. Die meisten fanden hingegen nach mehreren, meist einmalwöchentlichen Trainingssitzungen signifikante Steigerungen in den neuropsychologischen Tests, vor allem im Bereich des Gedächtnisses [44–53]. Ebenso konnten positive Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens [50,52,54] und die Stimmung erzielt werden [50,55]. Eine Übersicht über die genannten Trainingsstudien gibt Anlage 1.

Es existieren auch Studien, die den Einfluss von Gedächtnistraining auf Parameter des Hirnstoffwechsels untersuchten. So konnte mittels MR-Spektroskopie ein Signalanstieg für Cholin und Kreatin im Hippokampus [56], eine stärkere parietookzipitale Aktivierung in der Positronenemissionstomographie (PET) [57,58] sowie mittels fMRT eine Steigerung der Durchblutung im Hippokampus [59] sowie in parietalen und etwas schwächer auch in frontalen Hirnarealen [47] als Hinweis auf neuronale Plastizität gefunden werden. Die jeweiligen Ergebnisse waren assoziiert mit dem erfolgreichen Absolvieren der verwendeten Trainingsmethode.

In Anbetracht dessen, dass einige MCI-Patienten auch unter motorischen Defiziten leiden und dass diese mit einer höheren Progressionsrate in eine Demenz assoziiert zu sein scheinen [60], aber auch unter der Vorstellung eines verbesserten zerebralen Blutflusses [61] ist es sinnvoll, auch ein Bewegungsprogramm in die Therapie mit aufzunehmen. Es gibt einige Studien aus den letzten Jahren, die diesen Sachverhalt untersucht haben. Für ein leichtes Ausdauertraining (aerobes Training) konnte eine Verbesserung des verbalen Lernens in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt werden (die Kontrollgruppe erhielt Balance- und Dehnungsübungen) [62]. Eine fMRT-Studie konnte zeigen, dass ein Laufbandtraining über 12 Wochen zu Verbesserungen im verbalen Lernen bei MCI und Gesunden führt, welches assoziiert war mit einer reduzierten Aktivierungsintensität in verschiedenen Hirnarealen als Hinweis auf eine verbesserte neuronale Effizienz [63].

Des Weiteren gibt es einige Untersuchungen über kombinierte kognitive und motorische Interventionen bei MCI bzw. älteren Gesunden [47]. Auch diese konnten bezüglich des kognitiven Status positive Resultate verzeichnen und sind ebenfalls in Anlage 1 aufgeführt. Eine kürzlich erschienene Untersuchung an 100 MCI-Patienten konnte durch Anwendung eines motorischen Trainings kombiniert mit Dual-Tasks, bei denen die Übungen mit Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsaufgaben kombiniert wurden, Verbesserungen der kognitiven Funktion nur für Patienten mit der amnestischen Variante nachweisen. Diese waren assoziiert mit einer verminderten Atrophierate des Gesamthirnvolumens über den Trainingszeitraum und höheren BDNF-Serumspiegeln vor Beginn des Trainings [64].

## 1.2 Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

### 1.2.1 Überblick über die Funktion des Neurotrophins BDNF im Gehirn

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) kommt im Gehirn vor allem im Hippokampus vor, aber auch in anderen Kortexarealen, die an der Gedächtnisfunktion beteiligt sind. BDNF gehört zur Gruppe der Neurotrophine, welche eine wesentliche Rolle bei der Neurodegeneration und aktivitätsabhängigen Neuroprotektion spielen sowie an Wachstum, Differenzierung und Plastizität von Neuronen beteiligt sind. BDNF wird abhängig von der Aktivität der Nervenzelle an Synapsen freigesetzt und entfaltet seine Wirkung über den p75-Pan-Neurotrophin-Rezeptor sowie spezifisch über einen Tyrosinkinase-Rezeptor, den TrkB. Auch seine Vorstufe, das proBDNF ist biologisch aktiv. Beide regulieren während der frühkindlichen Gehirnentwicklung und auch im erwachsenen Gehirn die Transmitterwirksamkeit und das Überleben der aktiveren interneuronalen Verbindungen [64,65]. Außerdem unterstützt BDNF das Wachstum von Dendriten und Axonen [66]. Auf

zellulärer Ebene fördert BDNF die Langzeitpotenzierung der synaptischen Übertragung [67,68]. All diese Wirkungen sind essentiell für die Speicherung von Gedächtnisinhalten und somit für den Erhalt kognitiver Leistungen im Erwachsenenalter.

### 1.2.2 BDNF bei Demenzerkrankungen und MCI

BDNF spielt in Anbetracht seiner oben beschriebenen Funktionen im Gehirn eine wesentliche Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen. Untersucht sind die pathogenetischen Zusammenhänge und quantitativen Veränderungen des Neurotrophins im Serum von Patienten mit leichten kognitiven Störungen und Demenz vom Alzheimer-Typ. Für letzteres sind die Studienergebnisse allerdings uneinheitlich und sollen in Kap. 4.1, S. 41 diskutiert werden. Da BDNF auch pathogenetisch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen zu spielen scheint, stellt es einen potentiellen Biomarker dar, dessen Verhalten in dieser Arbeit näher betrachtet werden soll.

Ein genetischer Polymorphismus entsteht durch eine Mutation in einem DNA-Segment, welche eine Strukturveränderung in dem betreffenden Protein nach sich zieht. Die Funktion des Proteins ist dabei weitgehend intakt [69]. Einem Polymorphismus des BDNF, bei dem es durch Mutation auf dem Codon 66 in der Promotorregion des BDNF-Gens zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Methionin kommt, wird durch Störung der Wirkung des Neurotrophins ein Zusammenhang zu dementiellen Erkrankungen zugeschrieben [70]. Aus diesem Grunde soll dieser Polymorphismus (kurz: Val66Met) auch in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Auch diesbezüglich gibt es unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich seiner Relevanz für die Pathogenese oder Progression der Alzheimer-Erkrankung, welche in Kap. 4.5, S. 56 diskutiert werden sollen.

## 1.3 Eingrenzung des Themas der eigenen Studie und Hypothesen

In Anbetracht der Tatsache, dass man MCI-Patienten, wenn diese sich in einer Gedächtnissprechstunde mit kognitiven Beschwerden vorstellen, neben regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen bisher keine therapeutischen Interventionen anbieten konnte, zumal Medikamentenstudien sich als wenig erfolgsversprechend erwiesen haben, besteht ein hoher Bedarf an der Einführung einer alternativen Therapiemöglichkeit. In den letzten Jahren konnten kognitive Trainingsmethoden eine positive Wirkung auf die neuropsychologische

Leistung zeigen. Allerdings konnten sich solche Ansätze bisher im klinischen Alltag nicht in ausreichendem Maße etablieren.

In der vorliegenden Arbeit sollen deshalb die Auswirkungen eines über zwölf Wochen andauernden Kombinationstrainings bestehend aus einer breitgefächerten kognitiven Intervention und einer psychomotorisch/körperlichen Aktivierung auf MCI-Patienten untersucht werden. Vergleichend soll darüber hinaus eine Kontrollgruppe aus gesunden gleichaltrigen Individuen trainiert werden, um mögliche Unterschiede oder Gemeinsamkeiten im Ansprechen auf das Trainingsprogramm darstellen zu können. Die möglichen Trainingseffekte sollen im nächsten Schritt auf Assoziationen zum Verhalten der Plasmakonzentration des Neurotrophins BDNF sowie auf morphologische Veränderungen der Hirnstruktur in gedächtnisrelevanten Arealen untersucht werden. Für letzteres soll die Methode der Hippokampusvolumetrie herangezogen werden.

Ziel ist es, das Trainingsprogramm hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit zu evaluieren und zum Verständnis pathogenetischer Veränderungen einer im Anfangsstadium befindlichen neurodegenerativen Erkrankung und ihrer Beeinflussbarkeit durch ein motorisch-kognitives Trainingsprogramm beizutragen.

Hierfür wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Das Trainingsprogramm führt zu Verbesserungen der kognitiven Parameter einer neuropsychologischen Testbatterie bei MCI-Patienten und Gesunden und stellt somit eine Therapie- bzw. Präventionsmöglichkeit dar.
2. BDNF-Plasmaspiegel steigen im Verlauf des Trainingsprogrammes sowie über die jeweiligen Einzelbehandlungen bei MCI und Gesunden an.
3. Es kommt zu einer kortikalen Volumenzunahme gedächtnisrelevanter Hirnareale im Bereich des medialen Temporallappens.
4. Es gibt eine positive Korrelation zwischen BDNF-Plasmaspiegel und Hippokampusvolumen.

Außerdem soll betrachtet werden, ob sich unterschiedliche Ausgangsparameter (BDNF-Konzentration/Hippokampusvolumen) und unterschiedliche Trainingseffekte zwischen MCI und Gesunden feststellen lassen. Als weitere modulierende Aspekte sollen genetische Einflüsse, wie der BDNF-Val66Met-Polymorphismus, und Unterschiede im Lebensstil untersucht werden.

## 2 METHODIK

### 2.1 Probanden

In der vorliegenden Studie werden Probanden zwischen 55 und 75 Jahren mit leichter kognitiver Störung bzw. gleichaltrige Gesunde als Kontrollgruppe untersucht.

#### 2.1.1 Rekrutierung

Die Probanden wurden zum größten Teil über eine Anzeige in der Tageszeitung „Magdeburger Volksstimme“, in der nach Menschen der o.g. Altersgruppe mit Gedächtnisproblemen gefragt wurde, ins Magdeburger Uniklinikum eingeladen.

Hier erfolgte die Erhebung einer Anamnese in Hinblick auf subjektive Gedächtnisstörungen und familiäre Belastung mit Demenzerkrankungen unter Beachtung von relevanten internistischen (v. a. arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus als Risikofaktoren für vaskuläre Demenz), neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und Lebensstil (sportliche Aktivität, Nikotin- bzw. Alkoholkonsum, berufliche Ausbildung, etc.).

Außerdem wurden bei allen Probanden folgende Screeningtests für dementielle Erkrankungen zur Objektivierung der subjektiven Beschwerden durchgeführt:

- Mini Mental Status Test (engl. MMSE, Folstein et al., 1975 [71])
- Buschke Memory Impairment Test (Buschke et al, 1999 [72])
- Uhrentest nach Shulman (Shulman, 2000 [73])

Ein kleinerer Teil der Probanden wurde aus der Gedächtnissprechstunde der Klinik für Neurologie rekrutiert. Bei allen wurde bereits die Diagnose „Leichte kognitive Störung“ über das Vorhandensein subjektiver Defizite, die sich in einer ausführlichen neuropsychologischen Testung bestätigen ließen, gestellt.

#### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Probanden, die zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung zwischen 55 und 75 Jahren alt waren und deren subjektive Beschwerden sich in mindestens einem der genannten Tests objektiv bestätigen ließen. Als Grenzwerte für die Teilnahme an der Studie als MCI-Betroffene galten folgende Testergebnisse:

- MMSE 25-27 von 30 Punkten
- Buschke Memory Impairment Test 2-6 von 8 Punkten
- Uhrentest 3-4 von 6 Punkten

Es wurde eine Kombination aus diesen drei Screeningtests gewählt, um eine bestmögliche Diagnosesicherheit für leichte kognitive Störungen zu erzielen [74]. Für den Uhrentest konnte gezeigt werden, dass er besonders gut zwischen Gesunden und MCI-Patienten unterscheiden kann [75,76], während der MMSE besser zwischen Demenz und MCI differenziert [77]. Eine Kombination aus MMSE und Uhrentest kann eine noch bessere Sensitivität und Spezifität in der Diskrimination zwischen MCI und Gesunden aufweisen als der jeweilige Test allein [78]. Der Buschke-Test ist geeignet, Gedächtnisdefizite festzustellen und weist daher eine hohe Sensitivität in der Feststellung einer Demenz auf [72].

Außerdem wurden die MCI-Diagnosekriterien nach Winblad 2004 für die einzelnen Probanden geprüft (Kriterien siehe Kap. 1.1.1, S 1). Nur bei Zutreffen wurde eingeschlossen.

Probanden, die in den o. g. Screeningtests als unauffällig klassifiziert wurden, dienten als gesunde Kontrollen.

Ausgeschlossen werden mussten alle Interessenten für die Studie, wenn absehbar war, dass sie für eine Untersuchung im Kernspintomographen nicht geeignet sein würden. Dies war der Fall, wenn eine oder mehrere der folgenden Gegebenheiten zutrafen:

- Vorhandensein ferromagnetischer Implantate, z. B. Zahnimplantate, künstliche Gelenke, Knochennägel (ohne vorliegenden Nachweis der MR-Tauglichkeit des Materials)
- Vorhandensein implantierbarer elektrischer Geräte, z. B. Herzschrittmacher
- Tätowierungen
- ausgeprägte Platzangst

Des Weiteren galten schwerwiegende neurologische Erkrankungen, wie Hirntumoren, Zustand nach zerebralen Traumata und Schlaganfall sowie mittelgradige bis schwere Depression nach Becks Depressionsinventar II (BDI-II >19 Punkte [79]) als Ausschlusskriterien.

### 2.1.3 Probandenzahl

Nach oben genannten Kriterien konnten 40 Probanden mit leichter kognitiver Störung sowie 19 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Einer der MCI-Patienten erhielt keine Kernspintomographie, da er eine Thorakotomie im Rahmen einer kardialen Bypass-Operation hatte und hierfür letztendlich nicht die benötigten Nachweise für MRT-gängige metallische Implantate (Sternumzerklagen) erbracht werden konnten. Bei zwei Probanden aus der MCI-Gruppe musste die Untersuchung aufgrund von nicht vorhersehbarer Platzangst noch vor Beginn der Messung beendet werden, sodass auch hier keine MRT-Daten vorliegen. Fünf weitere Probanden traten aus persönlichen Gründen zwischen den Prä- und Posttrainingsmessungen von der Teilnahme an der Studie zurück, anschließend eine weitere Probandin aus der Warteliste.

Bei den gesunden Kontrollen gab es keine Patienten, die aus der Studie ausschieden, jedoch liegen bei 4 von ihnen keine MRT-Daten vor, da diese die Untersuchung aufgrund von Platzangst vorzeitig abbrachen. Ein Proband lehnte die Blutentnahmen ab.

Insgesamt liegen also die vollständigen Daten von 31 Probanden mit MCI sowie 15 gesunden Probanden, die Neuropsychologie von 34 MCI-Probanden und 19 kognitiv gesunden Probanden sowie BDNF-Proben von 34 MCI und 18 Gesunden vor.

## 2.2 Studiendesign und Randomisierung

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine kontrollierte, randomisierte Therapiestudie. Die Studie erhielt die Zustimmung der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Die zu Beginn des Trainings vorhandenen 40 MCI-Probanden wurden mit Hilfe des Programmes MATLAB (MathWorks Inc., Matlab Simulink 7.3, 2008) randomisiert und auf die Trainings- bzw. Warteliste verteilt. Zusätzlich erstellten wir eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden, welche nach den o. g. Screeningtests nicht die Kriterien für MCI erfüllten. Dabei wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vermieden bezüglich der folgenden Parameter: Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre, BMI, sportliche Aktivität (siehe Tabelle 2, S. 24).

Die zweite MCI-Gruppe, die verzögert trainiert wurde, d. h. nachdem das Training der ersten Gruppe beendet war, diente zum interindividuellen Vergleich als Kontrollgruppe ohne Intervention.

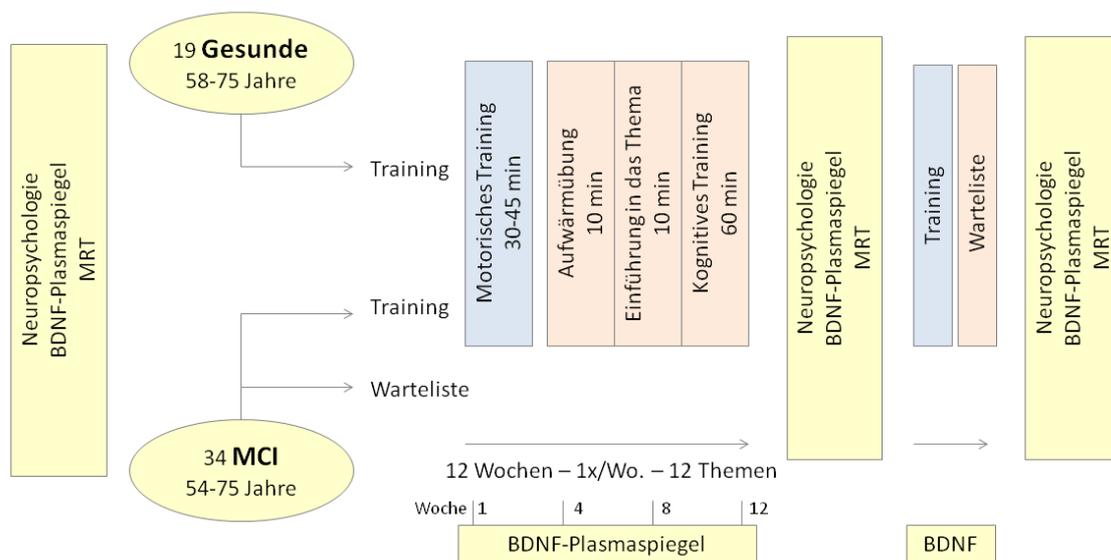
Es erfolgten neuropsychologische und kernspintomographische Untersuchungen sowie Bestimmungen von BDNF im Plasma bei jedem Probanden (Trainings- und Wartelistengruppe), um langfristige Einflüsse der motorisch-kognitiven Intervention aufzeigen zu können:

- T1: Ausgangswert vor Beginn des Trainings der ersten MCI-Gruppe bzw. der Gesunden
- T2: Zwischen den Trainingszeiträumen der beiden MCI-Gruppen (Training vs. Warteliste) bzw. nach Trainingsende für die Gesunden
- T3: Nach Ende des Trainings der Warteliste (nicht Gegenstand dieser Arbeit)

Des Weiteren wurden bei der jeweiligen aktuell trainierten Gruppe alle vier Wochen während des Trainings sowohl direkt vor Beginn der Gruppenstunde als auch direkt nach Beendigung derselben Blutproben entnommen. Dies diente zum Erkennen kurzfristiger Alterationen des Plasmaspiegels von BDNF während des Trainings. Außerdem sollte damit der Verlauf der BDNF-Spiegel über den gesamten Trainingszeitraum beobachtet werden (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: **Übersicht über Messzeitpunkte und Trainingsablauf**

Nach Erhebung der Ausgangsdaten in den neuropsychologischen Tests, der Kernspintomographie und der BDNF-Plasmaspiegel wurden MCI randomisiert auf Trainings- bzw. Wartelistengruppe aufgeteilt und erhielten, ebenso wie die gesunden Kontrollen, ein motorisches und kognitives Training über 12 Wochen, wobei an 4 Zeitpunkten innerhalb des Trainings jeweils vor und nach dem Training BDNF-Plasmaspiegel bestimmt wurden. Nach Ende des ersten Trainingszeitraumes erfolgten erneut Neuropsychologie, MRT und BDNF-Plasmaspiegelbestimmungen bei allen Teilnehmern. Anschließend wurde die MCI-Warteliste unter den gleichen Bedingungen wie die erste Gruppe trainiert und abschließend o. g. Untersuchungen durchgeführt.



Bei allen Probanden erfolgte eingangs zu Messzeitpunkt T1 eine ausführliche neuropsychologische Testung, um sicherzustellen, dass sie die Kriterien für MCI erfüllen und um die Wirksamkeit des Trainings später beurteilen zu können. Diese beinhaltete die Prüfung des verbalen episodischen Gedächtnisses anhand des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT, nach Helmstaedter, Lendt & Lux 2001 [80] und der Zahlenspanne vorwärts als Untertest des Wechsler Gedächtnistests [81] sowie des visuellen Gedächtnisses mit Hilfe des Früh- und Spätabrufs der Rey-Osterrieth Figur [82]. Darüber hinaus wurden das Benennen im Boston Naming Test nach Kaplan, Goodglass & Weintraub 1983 [83], die psychomotorische Bearbeitungsgeschwindigkeit anhand des Zahlenverbindungstests aus dem Nürnberger Altersinventar [84] und des Trail Making Tests, TMT-A, die kognitive Flexibilität mittels TMT-B (nach Reitan 1955 [85]), exekutive Fähigkeiten über die Zahlenspanne rückwärts aus dem Wechsler Gedächtnistest [81] und visuokonstruktive Fähigkeiten anhand des Abzeichnens der Rey-Osterrieth Figur [82] geprüft.

Sowohl die Probanden, als auch die Untersucher wussten zu diesem Zeitpunkt nicht, welcher Gruppe jene zugeordnet sind, sodass die T1-Testung doppelblind durchgeführt werden konnte.

Des Weiteren wurde Blut zur Bestimmung der BDNF-Plasmaspiegel (siehe Kap. 2.4, S. 16) abgenommen und sowohl eine strukturelle als auch eine funktionelle zerebrale Kernspintomographie angefertigt (siehe Kap. 2.5, S. 19). Die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung sind Bestandteil einer anderen Arbeit, sodass in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen werden soll.

All diese Untersuchungen wurden zum Zeitpunkt T2 wiederholt, um eventuelle Veränderungen feststellen zu können. Diese wurden einfach verblindet durchgeführt, da es sich nicht vermeiden ließ, den Probanden die Gruppenzuordnung mitzuteilen.

Außerdem erfolgte einmalig die Bestimmung des BDNF-Val66Met-Polymorphismus mittels PCR.

## 2.3 Das Trainingsprogramm

### 2.3.1 Organisation und Ablauf

Das Trainingsprogramm umfasste zwölf wöchentliche Sitzungen in Gruppen zu 10-13 Probanden. Trainiert wurden die Probanden jeweils einmal pro Woche in der Uniklinik Magdeburg. Um das Training effektiver zu gestalten und die Möglichkeit zu haben, während der Gruppenstunde auf jeden Probanden eingehen zu können, hielten wir die Gruppenstärke mit max. 13 Personen möglichst klein. Aus diesem Grund wurde sowohl die zuerst trainierte als auch die verzögert trainierte Gruppe jeweils auf zwei Wochentage aufgeteilt. Außerdem

konnte dadurch realisiert werden, dass jemand in die andere Gruppe wechseln konnte, sofern er zu einem Termin verhindert war.

Die Donnerstagsgruppe begann Ende März 2009 mit dem Training, zwei Wochen vor der Dienstaggruppe. Dieser versetzte Beginn hatte den Vorteil, dass die T2-Messungen – sowohl die Neuropsychologie als auch das MRT – für jeden Probanden zeitnah zum jeweiligen Trainingsende stattfinden konnten.

Die Gesunden wurden nach Beendigung des Trainingszeitraumes für die MCI-Patienten behandelt.

Jede der zwölf Gruppenstunden begann mit dem motorischen Teil des Programms, der zwischen 30 und 45 Minuten dauerte. Im Anschluss daran, nach einer kleinen Pause, folgte dann der kognitive Trainingsteil für die darauffolgenden 90 Minuten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: **Ablauf der einzelnen Trainingsstunden**

Uhrzeit	Ablauf
14:45	Blutentnahme*
15:00	Motorisches Training
ca. 15:40	Kognitives Training
	Aufwärmübung
	Besprechung der Hausaufgaben
	Theoretische Einführung
	Pause
ca. 16:00	Praktische Übungen
17:00	Blutentnahme*

\* nur in Woche 1, 4, 8 und 12

### 2.3.2 Der motorische Teil des Trainings

Der motorische Trainingsteil (adaptiert nach Baumann und Leye „Psychomotorisches Training“ 1995 [86]) diente auch der Auflockerung und Motivation der Probanden in Vorbereitung auf den kognitiven Teil der Gruppenstunde. Deshalb wurde er dem eigentlichen Gedächtnistraining jeweils vorangestellt.

Inhaltlich bestand er aus gymnastischen und tänzerischen Übungen, z. T. unter Verwendung von Geräten wie verschiedenen Bällen, Ringen, Tennis- oder Tischtennisschlägern, Tüchern und Stäben. Somit wurde den Probanden auch eine gewisse räumliche und zeitliche

Koordinationsfähigkeit abverlangt. Des Weiteren beinhalteten einige Übungen auch eine Gedächtniskomponente, z. B. mussten die Probanden sich bei einer Übung merken, von wem sie den Ball bekommen hatten und ihn später dorthin zurück werfen. Auch Entspannungs- und Atemübungen waren Bestandteil des motorischen Lernprogramms.

### 2.3.3 Der kognitive Teil des Trainings

Das kognitive Training (adaptiert nach Oswald „Gedächtnistraining: Ein Programm für Seniorengruppen“ 1998 [87]) zielte darauf ab, den Probanden die eigenen kognitiven Fähigkeiten aufzuzeigen und Defizite durch gezieltes Training auszugleichen bzw. durch stärkere Hervorhebung der leistungsfähigeren Funktionen zu kompensieren. Das verwendete Trainingsprogramm bot den Vorteil, dass es zum einen sehr viele Komponenten der Kognition (Konzentration, verbales und non-verbales Gedächtnis, Exekutivfunktion, etc.) trainierte und damit alltagsrelevant war. Zum anderen beinhaltete es Gruppenarbeit, was die sozialen Kompetenzen der Probanden fördern sollte. Außerdem sollte es ihnen zeigen, dass kognitive Leistungseinbußen auch andere Menschen betreffen und ihnen damit eine bessere Bewältigung ihrer Gedächtnisprobleme und vorhandenen Befürchtungen bezüglich des voranschreitenden Leistungsabbaus ermöglichen. Abgesehen davon war es wegen seiner einfachen Durchführbarkeit auch für den klinischen Alltag geeignet.

Das kognitive Training erfolgte in jeder Woche zu einem anderen Thema, z. B. Kurzzeitgedächtnis, Mnemostrategien, audiovisuellem Gedächtnistraining, Abrufstrategien, etc., zu dem dann nach psychoedukativer Vermittlung theoretischer Grundlagen die praktischen Aufgaben passend zugeordnet waren.

Die Themen der Gruppenstunden waren in einer bestimmten Reihenfolge angeordnet, da sie aufeinander aufbauten und sind in Anlage 2 dem Text angefügt.

Für den kognitiven Teil des Programmes wurde in jeder der zwölf Gruppenstunden ein bestimmter Ablaufplan eingehalten (siehe Tabelle 1, S. 14). Dieser organisatorische Rahmen sollte für die Probanden eine gewisse Vertrautheit mit dem Ablauf des Trainings schaffen und eine routinierte Bearbeitung der Aufgaben ermöglichen.

Begonnen wurde jede Gruppenstunde mit einer kurzen mündlichen Aufwärmübung, beispielsweise mit dem Bilden von Wortketten zu einem bestimmten Oberbegriff durch die Probanden oder mit dem freien Abruf von Begriffen nach bestimmten Kriterien (z. B. Städte, die mit „B“ beginnen). Danach konnten organisatorische Anliegen zum Training besprochen werden und Fragen zu den Hausaufgaben, die seit der letzten Stunde bearbeitet werden

sollten, gestellt werden. Außerdem wurden durch den Gruppenleiter in jeder Stunde zwei bis drei Übungshefter eingesammelt und durchgesehen. Dies sollte eine gewisse Überprüfung gewährleisten, ob die Hausaufgaben regelmäßig bearbeitet worden waren.

Im Anschluss daran wurde durch den Gruppenleiter eine kurze theoretische Einführung in das Thema der jeweiligen Stunde gegeben mit dem Ziel, den Probanden den Aufbau des Gedächtnisses und die Veränderungen im Alter aufzuzeigen und dadurch ein gewisses Verständnis bei den Probanden dafür zu erwirken, warum es sinnvoll ist, die Gedächtnisfunktionen zu trainieren. Hierbei wurde den Probanden mit Hilfe einer Power-Point-Präsentation das Thema mit vielen praktischen Beispielen nähergebracht. Die Probanden selbst konnten sich auf gezielte Fragen mit eigenen Erfahrungen einbringen. Das Vorstellen der Theorie zu den späteren praktischen Aufgaben hatte den Zweck, den Probanden verständlich zu machen, warum spezielle Aufgaben die Gedächtnisleistung verbessern können. Dies diente der Compliance und damit dem Therapieerfolg.

Im praktischen Teil der Gruppenstunde wurden Übungen zur Merkfähigkeit, Konzentration und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung durchgeführt. Bestimmte Aufgaben wurden wiederholt und sollten auch zu Hause regelmäßig geübt werden: Hierzu gehörten z. B. Ausstreichübungen, die so schnell wie möglich bearbeitet werden sollten, oder das Finden einer bestimmten Kombination in längeren Reihen von Zahlen oder Buchstaben. Ganz zentrale Aufgaben waren der Farb-Wort-Test und der Labyrinth-Test. Diese auf die Konzentrationsfähigkeit abzielenden Übungen wurden von den Probanden täglich durchgeführt, wobei die jeweils dafür benötigte Zeit notiert werden sollte.

Darüber hinaus gehörte auch das Erlernen von Strategien zum Abruf vermeintlich vergessener Informationen, z. B. von Namen oder Zahlen, zum praktischen Teil der Aufgaben. Diese Gedächtnisstrategien wurden den Probanden zunächst vorgestellt, dann anhand von Beispielen eingeübt und sollten im Alltag wiederholt angewendet werden. Sie sollten den Probanden Kompetenz in der Bewältigung alltäglicher Gedächtnisprobleme vermitteln.

## 2.4 BDNF-Bestimmung

Wie oben beschrieben ist das Neurotrophin BDNF maßgeblich beteiligt an Lernprozessen und wird aktivitätsabhängig im Gehirn, v. a. im Hippokampus freigesetzt. Da es die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, ist es dabei auch im peripheren Blut nachweisbar [88,89].

Mit dieser Studie soll der Zusammenhang zwischen Alterationen im BDNF-Plasmaspiegel und körperlicher Aktivierung in Kombination mit einem geistigen Training verifiziert werden. Daher werden in der vorliegenden Studie sowohl langfristige als auch kurzfristige Messungen miteinander kombiniert, damit mögliche passagere Erhöhungen der Spiegel

während des Trainingszeitraums von zwölf Wochen nicht übersehen werden (siehe Abbildung 2, S.12).

#### 2.4.1 Blutentnahme

Da der Plasmaspiegelverlauf von BDNF eine zirkadiane Rhythmik aufweist mit einem Gipfel um 8 Uhr morgens und einem Nadir um 22 Uhr [90,91], wurden die Blutentnahmen T1 und T2 immer zur gleichen Tageszeit (zwischen 14 und 15 Uhr) durchgeführt. Die Prä- und Post-Training-Blutentnahmen der einzelnen Gruppenstunden erfolgten jeweils um 15 bzw. um 17 Uhr aus einer peripheren Vene. Hiermit sollten interindividuelle Unterschiede aufgrund zirkadianer Veränderungen der BDNF-Konzentration weitgehend vermieden werden.

Für die Untersuchungen wurde Zitrat-Plasma verwendet, da dieses nach unten beschriebener Bearbeitung weniger Thrombozyten enthält als Serum. Neben zirkulierendem BDNF kommt das Neurotrophin auch in Thrombozyten vor. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die BDNF-Konzentration mit zunehmender Thrombozytenzahl in den untersuchten Blutproben ansteigt [92]. Deshalb ist es notwendig, die Proben sehr schnell zu bearbeiten und sie dann möglichst thrombozytenfrei zu asservieren. Aus diesem Grunde werden im Plasma niedrigere BDNF-Spiegel gemessen als im Serum, da letzteres erst nach 30 Minuten bearbeitet wird, um eine vorherige Gerinnung zu ermöglichen. Dies hat zur Folge, dass hier aus aktivierten Thrombozyten BDNF freigesetzt wird. Da dann vor allem das BDNF aus den Thrombozyten für die Serumspiegel verantwortlich ist und nicht das über die Blut-Hirn-Schranke ins periphere Blut gelangte BDNF, wurde in dieser Studie stattdessen die Verwendung von Plasma vorgezogen.

#### 2.4.2 Aufarbeitung und Messung mittels ELISA

Die Blutproben – pro Person ein Vacutainer mit Tri-Natrium-Zitratlösung – wurden jeweils sofort ins Labor gebracht, wo sie spätestens eine halbe Stunde nach Entnahme bearbeitet wurden.

Um die Plasmaproben ohne Beschädigung über einen längeren Zeitraum aufbewahren zu können, damit dann alle Messungen zur gleichen Zeit erfolgen konnten, waren folgende Arbeitsschritte notwendig:

- sofortige Zentrifugation des Zitratröhrchens bei 700 x g für 10 min
- Abnahme des Überstandes (Plasma) mit einer Pipette und Überführen in ein Eppendorf-Gefäß

- nochmalige Zentrifugation des Plasmas bei mindestens 1300 x g für 20 min, um die Thrombozyten restlos zu entfernen
- weiteres Abpipettieren des Plasmas und Aufteilung auf zwei mit Probanden-Nummer und Zeitpunkt beschriftete Eppendorf-Gefäße
- sofortiges Einfrieren der Plasmen bei -80 °C

Die BDNF-Plasmakonzentrationen wurden mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) an zwei Messtagen bestimmt.

Hierfür wurden QUANTIKINE®-Immunoassays verwendet. In den einzelnen Fächern der Titrierplatten ist bereits monoklonaler BDNF-Antikörper gebunden. Die Plasmaproben wurden dazugegeben, sodass das darin vorhandene BDNF an den Antikörper binden konnte. Dann wurde ein zweiter BDNF-Antikörper hinzupipettiert, der neben der Bindungsstelle für BDNF auch ein Enzym gebunden hat. Nach Auswaschen von ungebundenem Antikörper wurde ein Substrat zugegeben, das durch das Enzym umgesetzt und dadurch farblich sichtbar wurde. Nach Beendigung der Farbreaktion wurde die optische Dichte gemessen, welche proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen BDNF war.

Arbeitsschritte für die Analyse mittels ELISA:

- Auftauen der Proben auf Raumtemperatur.
- Herstellen des Standards durch Verdünnung des BDNF-Standards mit Kalibratorlösung, sodass eine Standardreihe von 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5 und 0 pg/ml BDNF entsteht
- Entfernen der Abdeckfolie von den Titrierplatten und Zugabe von 100 µl einer Pufferlösung in jedes Fach
- Zugabe von je 50 µl Standard oder Probe (enthält BDNF), Abdecken mit der Folie und Inkubation für 2 Stunden bei Raumtemperatur
- Zugabe von je 100 µl BDNF-Konjugat (enthält Enzym-gebundenen Antikörper), Abdecken und Inkubation für 1 Stunde bei Raumtemperatur.
- Dreimaliges Waschen mit Waschpuffer je 400 µl, vollständiges Entfernen der Flüssigkeit bei jedem Waschschrift, Abklopfen der Titrierplatte auf einem sauberen Papiertuch
- Zugabe von je 200 µl Substratlösung, lichtgeschützte Inkubation für etwa 30 Minuten bis die blaue Farbreaktion sichtbar ist
- Zugabe von je 50 µl Stopplösung zur Beendigung der Enzym-Substrat-Reaktion, Farbe verändert sich von blau zu gelb, ggf. leichtes Schwenken, um einheitliche Färbung zu gewährleisten
- Messung der optischen Dichte mittels Photometer bei 450 nm

Anhand einer Standardkurve wurde aus der gemessenen optischen Dichte jeder einzelnen Probe die jeweilige BDNF-Konzentration berechnet.

## 2.5 Strukturelle Bildgebung – Hippokampusvolumetrie

### 2.5.1 Prinzip der Hippokampusvolumetrie

Dem Hippokampus kommt wegen seiner grundlegenden Beteiligung an Gedächtnisprozessen bei der Untersuchung kognitiver Störungen eine große Bedeutung zu. Wie eingangs beschrieben, kann er bereits in der Frühphase neurodegenerativer Erkrankungen und speziell der amnestischen Form des MCI von Atrophie betroffen sein. Daher wurde für die hier vorliegende hirnstrukturelle Analyse der Hippokampus als zu untersuchendes Hirnareal gewählt und versucht, mögliche Größenveränderungen im Zusammenhang zum durchgeführten Trainingsprogramm im Vergleich zur nicht trainierten Kontrollgruppe und im Vergleich zu gesunden Probanden volumetrisch nachzuweisen.

Die manuelle Region-of-Interest-(ROI)-basierte Hippokampusvolumetrie ist eine häufig verwendete volumetrische Methode für Veränderungen der grauen Substanz und gilt gegenüber automatisierten Verfahren als Goldstandard [93]. Daher soll sie in dieser Studie verwendet werden.

### 2.5.2 Datenaquirierung

Alle Probanden wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Scanner (Neuro-optimized Signa Horizon LX) der Firma General Electric an der Uniklinik Magdeburg gemessen. Es wurden für alle Probanden T1-gewichtete 3D-Datensätze erhoben (kontrastoptimierte Gradientenechosequenz, 124 Schichten, Pixelmatrix: 256 x 256, Field of View FOV: 250 x 250 mm, Schichtdicke: 1,5 mm, Echozeit TE = 8 ms, Pulswiederholzeit TR = 24 ms, Flipwinkel  $\alpha = 30^\circ$ , Voxelgröße somit 0,98 mm x 0,98 mm x 1,5 mm).

Die Untersuchung dauerte für jeden Probanden insgesamt 105 Minuten, da sie neben dem für die Volumetrie benötigten T1-gewichteten 3D-Datensatz noch weitere Messungen beinhaltete, die in der vorliegenden Arbeit nicht bearbeitet werden.

Als Messzeitpunkte (siehe Abbildung 2, S. 12) dienten wie bei den langfristigen BDNF-Bestimmungen die Zeitpunkte T1 vor Beginn des Trainings der ersten MCI-Gruppe und der Gesunden sowie T2 nach Beendigung des Trainings. Die Kernspintomographien des Messzeitpunktes T1 fanden zwischen 4 und 10 Wochen vor Trainingsbeginn statt. Die

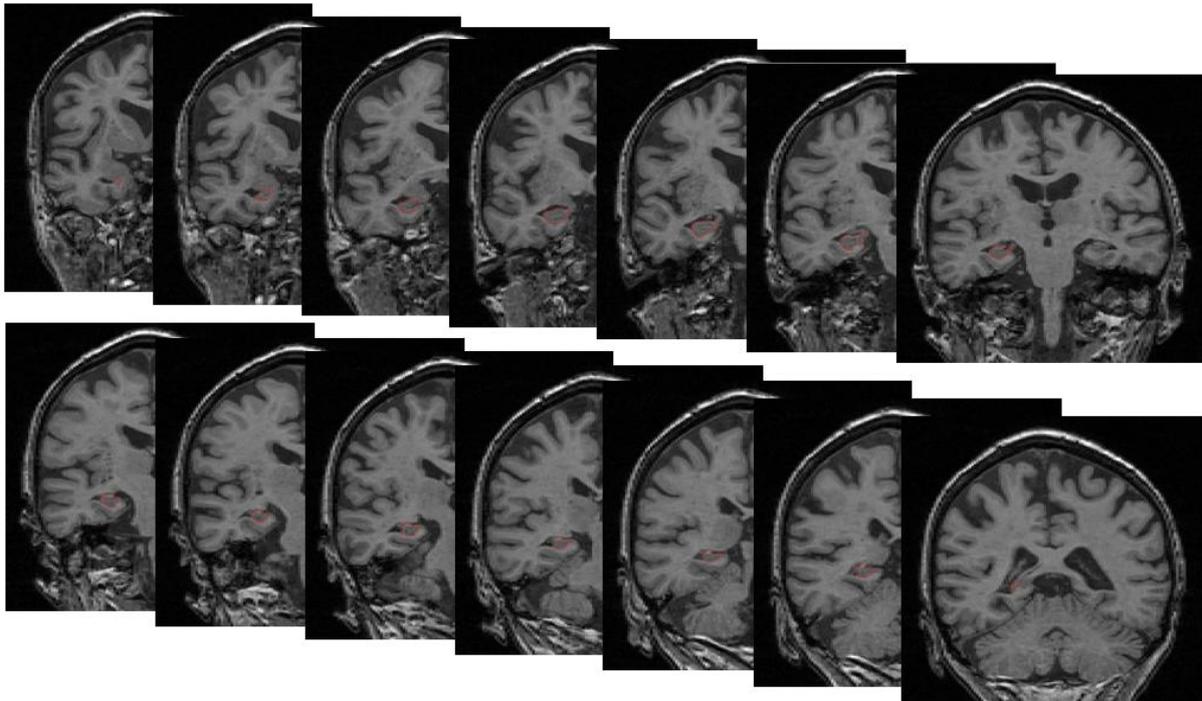
Posttrainingsmessung T2 erfolgte sofort nach Beendigung des Trainings ebenfalls innerhalb von sechs Wochen für alle Probanden, wobei bereits trainierte und nicht-trainierte MCI-Patienten nicht in Blocks gemessen wurden. Auf diese Weise sollen systematische Fehler, die möglicherweise auf Hardware-spezifischen Ursachen beruhen, vermieden werden. Innerhalb desselben Zeitraumes, jedoch nicht am selben Tag, erfolgten die neuropsychologischen Testungen und die Blutentnahmen für die BDNF-Bestimmungen. Hierbei sollten mögliche Beeinflussungen der Tests untereinander, wie z. B. die Beeinflussung des BDNF-Spiegels durch eine vorherige kognitive Aktivierung im Rahmen der neuropsychologischen Testung bzw. die Beeinflussung der neuropsychologischen Ergebnisse durch vorherige Ermüdung durch die MRT-Messung, vermieden werden. Die Abstände zwischen den longitudinalen MRT-Messungen betragen somit für jeden Probanden jeweils 4-5 Monate.

### 2.5.3 Durchführung der Hippokampusvolumetrie

Die Region of Interest (ROI) wurde unter Verwendung eines Bildbearbeitungsprogrammes zur schichtweisen Segmentierung, MULTITRACER<sup>®</sup> (Version 1.0, Roger P. Woods, Laboratory of Neuro Imaging (LONI), Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, CA 900333), von einem bezüglich der Gruppenzugehörigkeit verblindeten Untersucher kalkuliert. Die Segmentierung erfolgte manuell mit einer Computermaus unter Zuhilfenahme eines Neuroanatomieatlasses [94]. Die Definition der Grenzen der Hippokampusformation schloss den Gyrus dentatus und das Cornu ammonis (Regionen CA 1-4) sowie das Subikulum ein (im Folgenden unter „Hippokampus“ zusammengefasst). Hierbei wurde nur die graue Substanz segmentiert und Alveus und Fimbrien, als Bahnen weißer Substanz, die den Hippokampus mit anderen limbischen Strukturen verbinden, ausgeschlossen. Die Segmentierung erfolgte für jede einzelne Schicht in koronarer Darstellung. Anhand der sagittalen Schichtung erfolgte anschließend eine visuelle Kontrolle der eingezeichneten Grenzen.

### Abbildung 3: **Segmentierung des Hippokampus anhand der koronaren Schnittbilder**

Schichtweise Festlegung der Grenzen der Region of Interest: Gyrus dentatus, Cornu ammonis CA 1-4 und Subikulum (Hippokampusformation) am Beispiel der koronaren T1-gewichteten MRT-Sequenz eines Probanden



Als Grundlage zur Definition der Grenzen der Hippokampusformation diente eine Übersichtsarbeit von Konrad et al [95]. Abbildung 3 zeigt die Segmentierungsgrenzen. Als Orientierungshilfe für die anteriore Begrenzung der ROI wurde der Alveus verwendet und hier eine Linie zwischen Sulcus semilunaris und Cornu inferior des Seitenventrikels gezogen. Die posteriore Grenze war die graue Substanz der Hippokampusformation, die als ovoide Formation inferomedial vom Seitenventrikel erscheint. Nach superior grenzt die ROI an den Alveus und den Ventrikel, nach inferior an die weiße Substanz des Gyrus parahippocampalis unterhalb des Subikulum, nach lateral an den Seitenventrikel, nach superomedial an die Cisterna ambiens. Für die inferomediale Begrenzung unter Einschluss des Subikulum wurde eine nach medial aufsteigende Linie im Bereich der Biegung des Hippokampus zum Gyrus parahippocampalis gezeichnet und die laterosuperior davon gelegene graue Substanz als der ROI zugehörig definiert.

Aus den letztendlich resultierenden Universal Contour Files (ucf), wurden mit Hilfe von MATLAB<sup>®</sup> die Volumina der ROI berechnet. Hierfür wurde aus den Koordinaten aller Datenpunkte der jeweils segmentierten Schicht ein die zu berechnende Fläche einschließender Polygonzug gebildet. Die Fläche einer Schicht multipliziert mit der Schichtdicke ergab das Schichtvolumen, die Summe aller Schichtvolumina das Hippokampusvolumen.

Hirnvolumen (TBV) und Hippokampusvolumen (HCV) sind abhängig vom totalen intrakraniellen Volumen (TIV). Letzteres ist definiert als Summe aus grauer und weißer Hirnsubstanz, Meningen und Liquor [96] und ist in Abhängigkeit von der Schädelgröße individuell unterschiedlich, ohne dass dies Krankheitswert hat [97]. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden daher sowohl TBV als auch HCV auf das TIV normalisiert. Neben diesen interindividuellen Unterschieden, die relevant sind für Querschnittsuntersuchungen, gibt es jedoch auch Fehler durch messmethodenbedingte Abweichungen in longitudinalen Untersuchungen, die durch Bewegungsartefakte, durch Variationen im Magnetfeld des Kernspintomographen bzw. in den Intensitätsskalen der Einzelbilder oder durch Schwankungen der Voxelgröße im Rahmen der Kalibrierung zustande kommen können [96]. Diese intraindividuellen Fluktuationen können durch Normalisierung umgangen werden [96], daher wurde diese in der vorliegenden Arbeit weiteren Berechnungen vorangestellt.

## 2.6 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm R-STUDIO<sup>®</sup> in der Version 0.95.261 (RStudio Inc., 2009-2011) verwendet. Die zu untersuchenden Gruppen waren erstens, trainierte MCI, zweitens, trainierte gesunde Kontrollen und drittens, nicht trainierte MCI.

Da eine Auswertung longitudinaler Daten erfolgte, also Messungen von Plasmawerten und volumetrischen Daten zu verschiedenen Zeitpunkten, wobei im Zeitverlauf sowohl Veränderungen von Messparametern innerhalb einer Gruppe von Versuchspersonen als auch Zwischengruppenunterschiede interessierten, wurden lineare gemischte Modelle [98] mittels restringierter Maximum-Likelihood-Schätzung (REML) [99] berechnet, welche eine Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen mit einer logistischen Regression verbindet. Der Begriff „gemischte Effekte“ bezieht sich darauf, dass feste und zufällige Effekte in die Berechnung eingehen. Die REML-Schätzung ist in besonderem Maße geeignet, gruppenspezifische Änderungen in seriellen Messungen zu charakterisieren und die zeitliche Dynamik der Messwerte darzustellen [100]. Hierbei wird auch die Eigenschaft von Longitudinaldaten berücksichtigt, dass im Zeitverlauf voneinander abhängige Daten entstehen, die, da sie sich intraindividuell verändern, naturgemäß miteinander korreliert sind [99]. Verglichen mit einer ANOVA für wiederholte Messungen, welche eine alternative statistische Analyseverfahren darstellt, lassen sich lineare Modelle hiermit auch berechnen, wenn es bei mehrfachen Messungen pro Person zu fehlenden Messwerten und somit unbalancierten Daten kommt. Dies hat den Vorteil, dass die Zwischen-Subjekt-Analysen akkurater werden, da Ergebnisse unvollständiger Datensätze nicht aus der Analyse fallen

[99]. Zudem wird mittels REML der verzerrende Effekt durch die Zwischen-Subjekt-Variabilität minimiert, indem eine Anpassung der Freiheitsgrade erfolgt. Hierdurch kann eine erhöhte statistische Teststärke für Gruppenunterschiede erreicht werden [101]. Darüber hinaus lassen sich mit der Methode auch Regressionsanalysen zur Feststellung von Assoziationen der Effekte BDNF und Hippokampusvolumen untereinander sowie zu demographischen Aspekten oder weiteren Biomarkern durchführen.

Eine REML-Analyse setzt eine Normalverteilung der Messwerte innerhalb der Stichprobe voraus. Da die BDNF-Plasmaspiegel und normalisierten Hippokampusvolumina nicht normalverteilt waren, erfolgte zunächst ein Logarithmieren der Messwerte und anschließend wurden die Analysen mit den logarithmierten Werten durchgeführt (Erläuterungen und Ergebnisse siehe Abschnitt 3).

Post-hoc-Analysen wurden mittels Paar-Differenzen-T-Tests für abhängige Stichproben bzw. Zweistichproben-T-Tests (Welch-Tests) für die Gruppenvergleiche realisiert.

Die Regressionsanalysen zur Herausarbeitung möglicher weiterer Einflussgrößen auf das Hippokampusvolumen bzw. den BDNF-Plasmaspiegel erfolgten über eine multiple Regressionsanalyse mit Hilfe von linearen Modellen und über die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (für normalverteilte Daten) bzw. Spearman (für nicht-normalverteilte Daten).

# 3 ERGEBNISSE

## 3.1 Grundsätzliches

Die Probanden mit Mild Cognitive Impairment wurden zu Beginn der Studie randomisiert auf die Trainingsgruppe (n = 18) und die Warteliste (n = 16) verteilt. Zusätzlich trainierten wir eine Gruppe von gesunden Probanden (n = 19).

Zwischen den MCI und den Gesunden gab es definitionsgemäß Unterschiede im MMSE und Buschke-Test, aber keine Unterschiede in den demographischen Parametern und der Stimmungslage. Darüber hinaus fanden sich in gedächtnisrelevanten Tests (VLMT) sowie der räumlich visuellen Konstruktion (Abzeichnen der Rey Osterrieth Figur) signifikante Unterschiede, und für den Spätabruf der Rey Osterrieth Figur, den Boston Naming Test und die kognitive Flexibilität ergab sich ein Trend zugunsten der Gesunden im Vergleich zu den MCI-Patienten. In den weiteren Tests fanden sich keine Unterschiede, sodass die hier untersuchte MCI-Stichprobe vordergründig der Unterform des amnestischen MCI zuzuordnen ist.

Es gab zwischen der trainierten MCI-Gruppe und der Warteliste zu Beginn keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Gedächtnisleistung, der BDNF-Plasmaspiegel bzw. -Polymorphismen oder der aus Tabelle 2 ersichtlichen demographischen Parameter. Nach dem BDI-II wies die Wartelistengruppe eine tendenziell leicht depressivere Stimmungslage auf als die zuerst trainierte Gruppe, jedoch zeigte sich bei keinem Probanden eine klinisch relevante Depression. Die Ergebnisse der Neuropsychologie zum Zeitpunkt des Beginns finden sich in tabellarischer Übersicht im Anhang (Anlage 3).

Tabelle 2: **Demographische Parameter**

	MCI- Trainings- gruppe	MCI- Warteliste	p-Wert Trainingsgruppe /Warteliste	Gesunde	p-Wert MCI/ Gesunde
Alter	66,56	65,13	n. s.	66,8	n. s.
Geschlecht					
weiblich	5 (27,7%)	8 (50,0%)		14 (74%)	
Ausbildungsjahre	15,6	14,8	n. s.	15,4	n. s.
BMI [kg/cm <sup>2</sup> ]	28,5	26,7	n. s.	n. e.	
Sport [mal/Woche]	2,8	2,9	n. s.	2,2	n. s.

MMSE	27,2	27,6	n. s.	28,8	< 0,001
Uhrentest	1,8	1,7	n. s.	1,7	n. s.
Buschke	6,1	5,9	n. s.	7,6	< 0,001
BDI-II	5,7	8,7	0,05	5,3	n. s.
Hippokampus					
absolut [ $\mu$ l]	5816	5767	n. s.	5582	n. s.
normalisiert (HCV/TIV)	0,0038	0,0039	n. s.	0,0038	n. s.
BDNF Plasma [ $\mu$ g/ml]	286,4	327,7	n. s.	242,4	n. s.
BDNF-Phänotyp					
kein Met-Allel	11	11	n. s.	13	n. s.
min. 1 Met-Allel	7 (38,8%)	5 (31,3%)	n. s.	6 (46,1%)	n. s.
n	18	16		19	

BDI-II – Becks Depressionsinventar II; BMI – Body-Mass-Index; HCV – Hippokampusvolumen; n. e. – nicht erhoben; n. s. – nicht signifikant; TIV – totales intrakranielles Volumen

### 3.2 Neuropsychologische Trainingseffekte

Bevor auf modulierende Faktoren für die Wirksamkeit des verwendeten motorisch/kognitiven Trainingsprogrammes eingegangen werden kann, sollte angemerkt werden, dass das Training zu Verbesserungen neuropsychologischer Parameter geführt hat. Da dieses Thema jedoch Gegenstand einer anderen Arbeit ist, soll die Neuropsychologie an dieser Stelle nur kurz erwähnt, jedoch nicht näher ausgeführt werden. Die Ergebnisse sind in tabellarischer Form der Arbeit angehängt (Anlage 4).

Beide Interventionsgruppen sowie die Wartelistengruppe unterzogen sich sowohl im Vorfeld als auch nach Beendigung des 12-wöchigen Trainingszeitraumes einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie. Über das Training kam es sowohl bei gesunden Kontrollen als auch bei den Patienten mit leichter kognitiver Störung zu signifikanten Verbesserungen verschiedener kognitiver Funktionen, vorwiegend im Bereich des verbalen Gedächtnisses, der semantischen Wortflüssigkeit, der psychomotorischen Geschwindigkeit (Effekt stärker bei Gesunden) sowie der Aufmerksamkeit und des visuellen Gedächtnisses (Effekt stärker bei MCI). In temporallappenabhängigen Tests sowie im Bereich der kognitiven Flexibilität/Arbeitsgedächtnis erzielten die Gesunden zu jedem Messzeitpunkt bessere Ergebnisse als die MCI-Patienten. Eine Korrelation von Verbesserungen in neuropsychologischen Testergebnissen mit steigenden BDNF-Spiegeln fand sich nur für das deklarative verbale Gedächtnis und nur für gesunden Probanden. Bei Patienten mit MCI ließ

sich eine solche Korrelation nicht nachweisen. Dass es einen relevanten Trainingseffekt gab (und nicht nur einen Wiederholungs-/Übungseffekt aufgrund der mehrfachen Testungen), bekräftigten signifikante Interaktionen zwischen Gruppe (Trainiert/Nicht-Trainiert) und Zeitpunkt (vorher/nachher).

### 3.3 BDNF

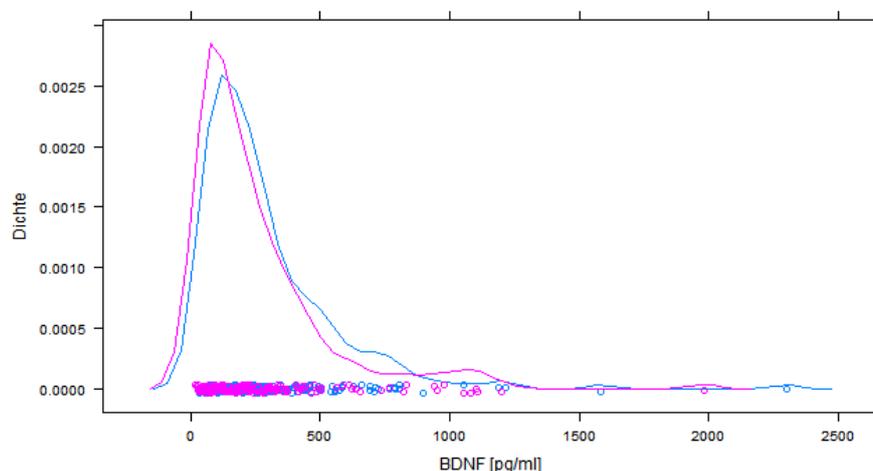
Für Patienten mit MCI ergaben sich Plasma-BDNF-Ausgangswerte (Zeitpunkt T1) zwischen 36 und 1214 pg/ml mit einem Mittelwert von 323,8 pg/ml (SD 310,1). Die gesunden Probanden hatten Spiegel zwischen 38 und 1101 pg/ml. Der Mittelwert lag bei 242,4 pg/ml (SD 262,1). Es fand sich eingangs kein BDNF-Unterschied zwischen Patienten mit MCI und gesunden Kontrollen ( $t = 1,0$ ;  $df = 39,9$ ;  $p = 0,3$ ). Bei allen Teilnehmern zusammen betrachtet und innerhalb der Gruppe der Gesunden fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Bei MCI jedoch ergab sich ein Trend für höhere Plasmaspiegel bei Frauen als bei Männern (455,3 vs. 236,1 pg/ml,  $t = -1,9$ ;  $df = 18,2$ ;  $p = 0,07$ ).

Die BDNF-Werte waren per se nicht normalverteilt – Abbildung 4 zeigt die Dichteverteilung der BDNF-Ausgangswerte bei Gesunden und MCI – sodass zur Herstellung einer Normalverteilung, welche Voraussetzung für die statistische Anwendung der restringierten Maximum-Likelihood-Schätzung ist, alle gemessenen BDNF-Werte logarithmiert wurden. Daraus ergab sich die in Abbildung 5 dargestellte Verteilung der BDNF-Werte:

Abbildung 4: **Dichteverteilung der BDNF-Messwerte**

Darstellung der Häufigkeit der gemessenen BDNF-Plasmawerte zum Ausgangszeitpunkt; es zeigt sich, dass in beiden Gruppen Werte zwischen 20 und 500 pg/ml am häufigsten waren. Einige fanden sich noch bis 1200 pg/ml und vereinzelt auch bis 2400 pg/ml. Dies entspricht keiner Normalverteilung.

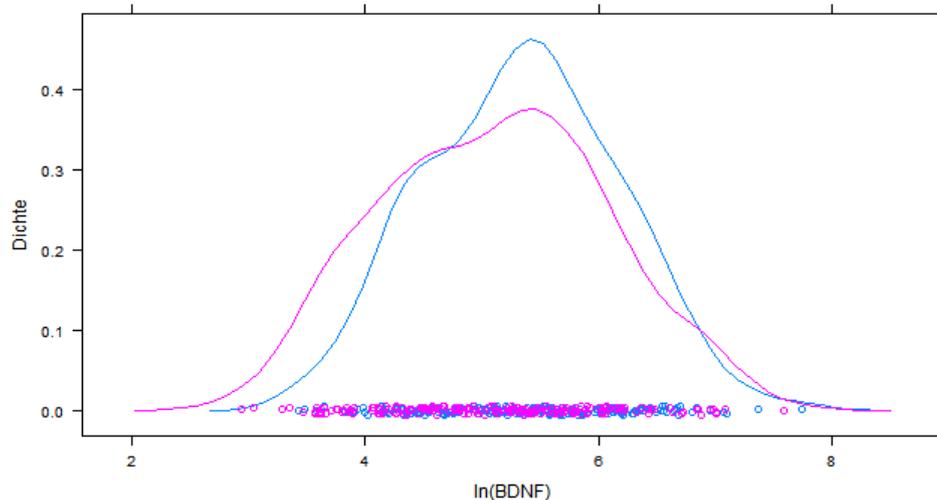
rot – Gesunde; blau – MCI



### Abbildung 5: Verteilung der BDNF-Werte nach Logarithmierung

Darstellung einer Normalverteilung nach Logarithmierung der BDNF-Ausgangswerte bei MCI und Gesunden als Voraussetzung für die nachfolgende REML-Analyse

rot – Gesunde; blau – MCI



#### 3.3.1 Betrachtung des BDNF über den gesamten Trainingszeitraum (Vorher-Nachher-Effekte)

Zunächst sollten langfristige Veränderungen der BDNF-Konzentration über den gesamten Trainingszeitraum betrachtet werden. Hierfür wurden die Plasmaspiegel vor Beginn des Trainings, somit die Ausgangswerte in Ruhe (Zeitpunkt T1), und die Plasmaspiegel nach Ablauf der 12 Wochen, d. h. direkt im Anschluss an das Training, jedoch nicht am selben Tag, herangezogen, sodass hier ebenfalls Ruhewerte gemessen wurden (Zeitpunkt T2). Ziel war es, mögliche langfristige Trainingseffekte nachzuweisen.

Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied im longitudinalen Verlauf über das Training zwischen MCI und gesunden Kontrollen. Die Interaktion zwischen Zeitpunkt (vor vs. nach Trainingszeitraum) und Diagnose (MCI vs. Kontrolle) war signifikant ( $F = 5,55$ ;  $df = 34$ ;  $p = 0,02$ ), sodass sich insgesamt ein unterschiedlicher langfristiger Effekt des Trainings auf das Neurotrophin BDNF, gemessen im peripheren Plasma von gesunden Probanden und Patienten mit leichter kognitiver Störung nachweisen ließ. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der restringierten Maximum-Likelihood-Schätzung und Abbildung 6 stellt sie graphisch dar.

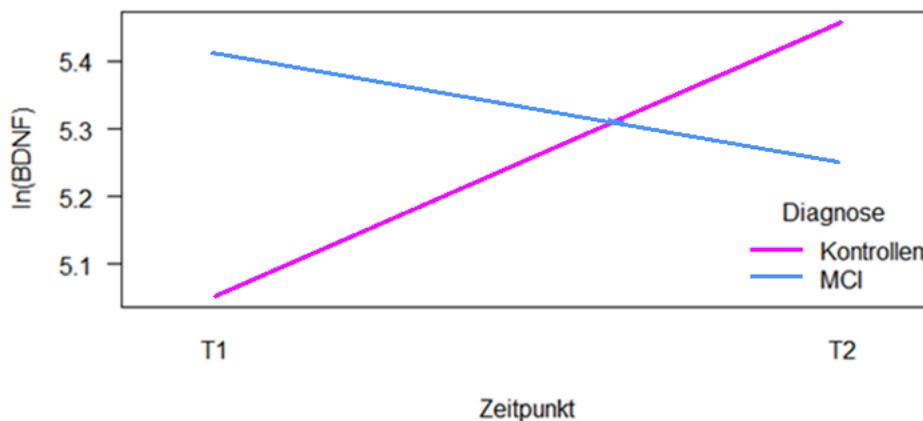
Tabelle 3: REML-Analyse Haupt- und Interaktionseffekte Diagnose x Zeitpunkt

	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert
(Intercept)	1	34	1655,97	<0,0001
Diagnose	1	34	0,01	0,90
Zeitpunkt	1	34	0,42	0,52
Diagnose x Zeitpunkt	1	34	5,55	0,02

Abbildung 6: Darstellung des signifikanten Interaktionseffekts Diagnose x Zeitpunkt

BDNF-Anstieg über den Trainingszeitraum bei den gesunden Kontrollen, während dieser bei den MCI ausblieb, Haupteffekte nicht signifikant

T1 = vorher, T2 = nachher

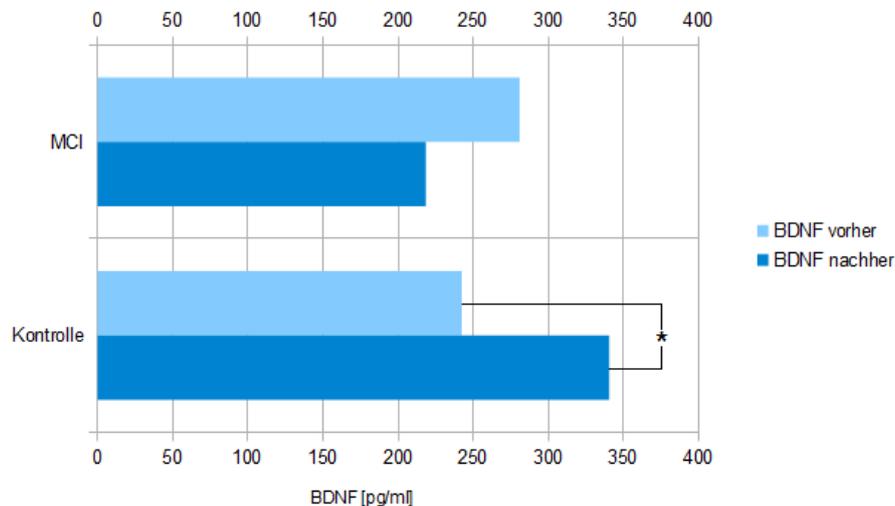


Bei den gesunden Probanden ergab sich in der post-hoc-Analyse, wie in Abbildung 7 dargestellt, ein signifikanter Trainingseffekt auf den BDNF-Plasmaspiegel. Es zeigte sich ein mittlerer Anstieg um 98,1 pg/ml ( $t = 2,2$ ;  $df = 17$ ;  $p = 0,05$ ).

Bei den MCI-Patienten hingegen blieb eine solche trainingsabhängige BDNF-Veränderung aus, es ließ sich hier kein signifikanter Vorher-Nachher-Unterschied in der trainierten Gruppe nachweisen ( $t = -1,2$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,30$ ). Auch im Gruppenvergleich ließ sich kein Unterschied zwischen trainierten und nicht trainierten MCI feststellen ( $F = 0,52$ ;  $df = 33$ ;  $p = 0,5$ ). Betrachtet man die MCI-Patienten als Gesamtgruppe ohne Beachtung des Trainingsstatus, dann lässt sich sogar ein signifikanter BDNF-Abfall über die Zeit nachweisen ( $F = 4,7$ ;  $df = 33$ ;  $p = 0,04$ ).

### Abbildung 7: **BDNF-Plasmaspiegelveränderungen über den Gesamtzeitraum bei den Trainierten**

Der Vergleich von trainierten MCI-Patienten mit trainierten gesunden Kontrollen ergibt einen signifikanten BDNF-Anstieg bei den Gesunden und ein nicht signifikanten BDNF-Verlust bei den MCI-Patienten über den Trainingszeitraum



Insgesamt ließ sich also ein unterschiedlicher langfristiger Trainingseffekt auf den BDNF-Plasmaspiegel bei gesunden und kognitiv beeinträchtigten Teilnehmern feststellen, nämlich eine signifikante Zunahme bei den Gesunden und keine Änderung bei den MCI-Patienten.

#### 3.3.2 Betrachtung kurzfristiger BDNF-Alterationen innerhalb des Trainingszeitraumes

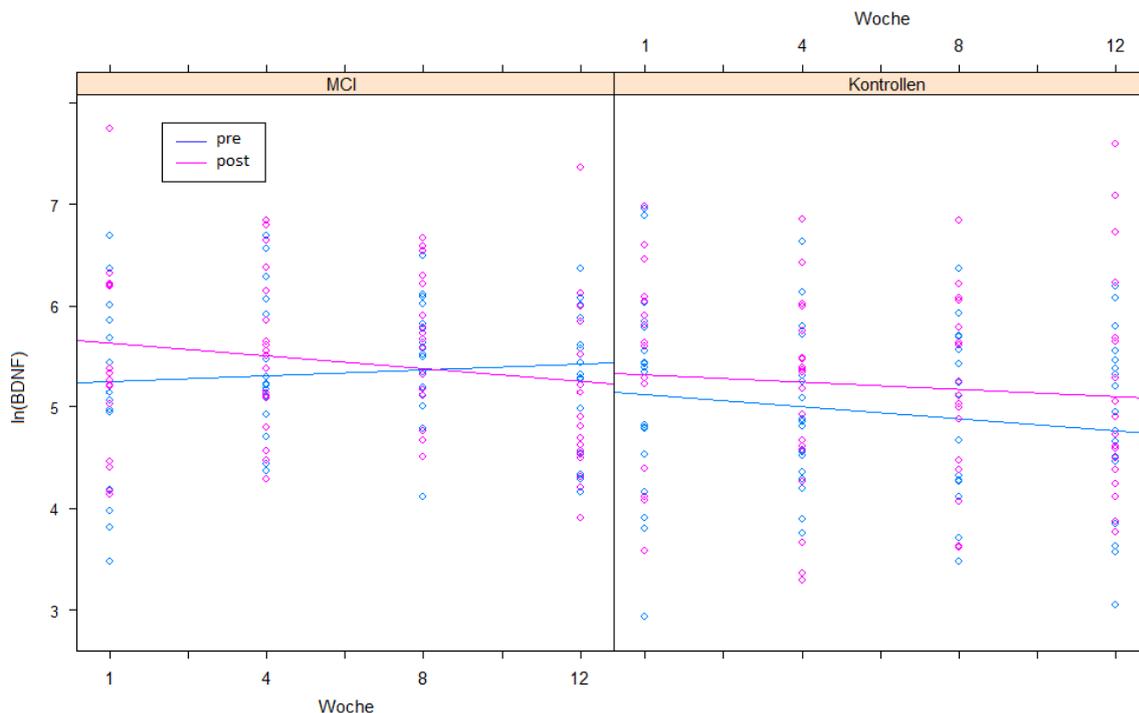
Als nächstes interessierte, ob sich auch kurzfristige Effekte auf die BDNF-Plasmakonzentrationen nachweisen lassen würden. Hierfür wurden BDNF-Spiegel über ein Einzeltraining (Blutentnahme direkt vor Trainingsbeginn und nach Trainingsende) und deren Verläufe innerhalb der 12 Trainingswochen betrachtet. Messzeitpunkte waren jeweils Woche 1, 4, 8 und 12.

Während sich bei den Gesunden bei jeder einzelnen Trainingseinheit ein Anstieg der BDNF-Plasmaspiegel nachweisen ließ, galt dies bei den MCI-Patienten nur für die ersten vier Trainingseinheiten. Bei den Patienten zeigte sich ein zunehmender Abfall der Plasmaspiegelanstiege, welcher zum Messzeitpunkt drei, also acht Wochen nach Trainingsbeginn, nicht mehr nachweisbar und zum Messzeitpunkt vier in der letzten Trainingsstunde, sogar negativ war. Über den Verlauf der zwölf Wochen ließ sich bei den Gesunden im Gegensatz dazu sogar eine lineare Zunahme der Plasmaspiegelanstiege verzeichnen.

Ab Woche 8 wurde der Haupteffekt „Diagnose“ signifikant (Woche 4:  $F = 3,62$ ;  $df = 35$ ;  $p = 0,06$ . Woche 8:  $F = 5,8$ ;  $df = 33$ ;  $p = 0,02$ ), sodass hiermit ein signifikant unterschiedliches Verhalten der kurzfristigen BDNF-Plasmaveränderungen und des Verlaufs der Plasmaspiegelanstiege zwischen MCI und Gesunden aufgezeigt werden konnte. In der Woche 12 war auch die Dreifachinteraktion aus Diagnose (MCI oder Kontrolle), Zeitpunkt (vor oder nach Einzeltraining) und Trainingswoche signifikant:  $F = 4,91$ ;  $df = 33$ ;  $p = 0,03$ . Mit zunehmender Trainingsdauer ließ sich somit bei gesunden älteren Probanden ein immer deutlich werdender positiver Effekt auf kurzfristige BDNF-Plasmaspiegelanstiege nachweisen, während sich bei MCI-Patienten ein inverses Verhalten des Biomarkers zeigte. Abbildung 8 stellt die beschriebenen Verhältnisse graphisch dar:

Abbildung 8: **Kurzfristige Trainingseffekte auf BDNF: Dreifachinteraktion zwischen Status (MCI oder Kontrolle), Zeitpunkt (vor oder nach Einzeltraining) und Trainingswoche**

Die Graphik zeigt im Verlauf der Trainingszeit immer geringer werdende Plasmaspiegelanstiege bis hin zu einem über das Einzeltrainings sinkenden Plasmaspiegel bei Patienten mit MCI sowie im Verlauf stetig zunehmende Plasmaspiegelanstiege über das jeweilige Einzeltraining bei gesunden Kontrollen. Signifikante Gruppenunterschiede ergeben sich ab Messzeitpunkt 3 bzw. der 8. Trainingswoche.



### 3.3.3 Korrelation BDNF und Lebensstil bzw. Polymorphismus

Nach Betrachtung der Trainingseffekte auf die BDNF-Plasmaspiegel interessierte außerdem, ob es zusätzliche individuumspezifische Faktoren gab, die den BDNF-Spiegel beeinflussten. Zunächst wurden die BDNF-Werte, die vor Beginn der Intervention bestimmt wurden, mit

demographischen Parametern, Verhaltensdaten und Biomarkern korreliert. Des Weiteren erfolgte eine Korrelation der BDNF-Anstiege über den Trainingszeitraum (und damit der Trainingseffekt auf diesen Biomarker) mit diesen möglichen Einflussgrößen mit dem Ziel, mögliche Prädiktoren für ein trainingsinduziertes Ansteigen des BDNF herauszuarbeiten. Hierfür wurden die T2- und T1-BDNF-Werte subtrahiert. Da die BDNF-Ausgangspasmawerte nicht normalverteilt waren, erfolgte die Analyse mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman, die normalverteilten Plasmaspiegelanstiege wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

In Tabelle 4 sind Korrelationen zwischen den BDNF-Plasmaspiegeln zu Beginn des Trainings sowie den Plasmaspiegeldifferenzen und verschiedenen möglichen Einflussgrößen dargestellt:

**Tabelle 4: Korrelationskoeffizient r und zugehörige p-Werte für die Korrelation der Ausgangs-BDNF-Plasmaspiegel bzw. für die BDNF-Anstiege über den Trainingszeitraum und demographische Parameter, Lebensstilfaktoren und Biomarker**

	Ausgangs-BDNF		Trainingsassoziierte BDNF-Änderung	
	r (Spearman)	p-Wert	r (Pearson)	p-Wert
Alter	0,006	0,97	0,15	0,44
Geschlecht	-0,12	0,43	-0,20	0,30
Ausbildungsjahre	-0,01	0,96	-0,06	0,85
MMSE	0,07	0,61	0,27	0,14
TBV	0,34	0,35	-2,41	0,20
HCV	0,03	0,82	-0,14	0,47
BDNF-Phänotyp	-0,005	0,97	-0,09	0,65
BMI	-0,12	0,46	-0,09	0,72
THQ	-0,33	0,08	0,39	0,17
Sportliche Aktivität	0,14	0,45	-0,19	0,51
Fischkonsum	-0,05	0,78	0,04	0,90

BMI – Body-Mass-Index; HCV – Hippokampusvolumen; TBV – Total Brain Volume (Gesamthirnvolumen); THQ – Taille-Hüft-Quotient

BDNF-Plasmaspiegel waren weder vor noch über den Trainingszeitraum signifikant assoziiert mit demographischen Parametern wie Alter, Geschlecht oder Ausbildungsstatus

als Marker für die allgemeine Bildung/Intelligenz oder mit Komponenten des Lebensstils wie sportlicher Aktivität und Fischkonsum. Letzterer wurde in die Untersuchung mit aufgenommen, da Fisch ein Lieferant für mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren ist, welche als neuroprotektiv gelten [102,103]. Auch das Ergebnis des Ausgangs-Mini-Mental-Status als Surrogatparameter für die globale kognitive Leistung hatte keinen Einfluss. Es gab jedoch einen leichten Trend ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,14$ ) für eine Assoziation zwischen BDNF-Anstieg über das Training mit höheren MMSE-Werten. Diese Beobachtung passt zu dem nur bei Gesunden aufgetretenen BDNF-Anstieg über das Trainingsprogramm. Die globale kognitive Leistung könnte somit ein Prädiktor für einen Trainingserfolg zu sein.

Des Weiteren ließen sich keine Zusammenhänge zwischen BDNF-Plasmakonzentration und dem Val66Met-Polymorphismus feststellen. Träger des Met-Allels waren also bezüglich der BDNF-Plasmakonzentration gegenüber Nicht-Allelträgern nicht beeinträchtigt. Auch war ein BDNF-Anstieg oder -Abfall über den Trainingszeitraum in beiden Populationen gleichermaßen nachzuweisen.

Die Betrachtung von MCI-Patienten und gesunden Probanden getrennt voneinander brachte keine relevanten Änderungen der oben aufgeführten Ergebnisse.

### 3.4 Hippokampusvolumetrie

Der Vergleich der Volumina für den rechten und linken Hippokampus zum Ausgangszeitpunkt ergab in keiner Hinsicht relevante Seitendifferenzen, wie in Tabelle 5 aufgelistet:

**Tabelle 5: Vergleich der Volumina des linken und rechten Hippokampus [ $\mu$ l] in den unterschiedlichen Gruppen zum Zeitpunkt T1**

	Volumen linker HC	Volumen rechter HC	p-Wert	Totales HC-Volumen
Gesunde Kontrollen	2712,4	2869,5	0,18	5581,9
MCI gesamt	2831,6	2957,5	0,13	5789,1
MCI Trainingsgruppe	2821,8	2994,3	0,49	5816,1
MCI Warteliste	2839,6	2927,2	0,11	5766,8

HC - Hippokampus

Die Volumina des rechten und linken Hippokampus unterschieden sich statistisch in keiner der Gruppen, weshalb im Folgenden aus Gründen der Übersichtlichkeit das aufsummierte Volumen beider Hippokampi (Totales Hippokampusvolumen [99]) für die Berechnungen herangezogen wurde. Wie im Methodikteil erläutert (siehe Kap. 2.5.3, S. 20) erfolgte außerdem für alle folgenden statistischen Analysen eine Normalisierung des totalen Hippokampusvolumens auf die Schädelgröße über den Quotienten HCV/TIV.

In den Ausgangswerten gab es keine geschlechtsspezifischen Größenunterschiede des Hippokampus. Bei den Frauen fand sich ein totales Hippokampusvolumen von 0,39 % bezogen auf das intrakranielle Volumen, während dieses bei den Männern mit 0,37 % zwar etwas niedriger lag, sich jedoch von diesen nicht signifikant unterschied ( $t = -1,7$ ;  $df = 46$ ;  $p = 0,09$ ). Betrachtet man MCI und Gesunde getrennt voneinander, lassen sich auch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen (Gesunde:  $t = -1,3$ ;  $df = 13$ ;  $p = 0,2$ . MCI:  $t = -1,5$ ;  $df = 27$ ;  $p = 0,2$ ).

In den folgenden Kapiteln sind die Veränderungen der Hippokampusvolumina in Abhängigkeit von der Trainingsintervention sowie vom Vorhandensein einer leichten kognitiven Störung im Einzelnen dargestellt. Auch hier wurde zum Erfüllen der Voraussetzung für die Anwendung einer REML-Analyse, nämlich einer Normalverteilung der Messwerte, ein Logarithmierungsschritt vorangestellt.

### 3.4.1 Gruppenvergleich von trainierten MCI und nicht trainierten MCI

Zunächst soll ein möglicher Trainingseffekt auf die Hippokampusvolumina bei von einer leichten kognitiven Störung betroffenen Individuen betrachtet werden.

Signifikante Unterschiede im normalisierten totalen Hippokampusvolumen zwischen den Patientengruppen vor Trainingsbeginn gab es nicht:  $t = 1,1$ ;  $df = 28,6$ ;  $p = 0,3$  (siehe auch Tabelle 2, S. 24).

Es ließ sich kein Gruppenunterschied hinsichtlich der Hippokampusvolumina über den Zeitraum des Trainings nachweisen, die Hippokampi unterlagen somit bei der trainierten und nicht trainierten Gruppe der MCI keiner trainingsinduzierten Volumenänderung. Veranschaulicht wird dies in Tabelle 6 und dem zugehörigen Interaktionsdiagramm (Abbildung 9):

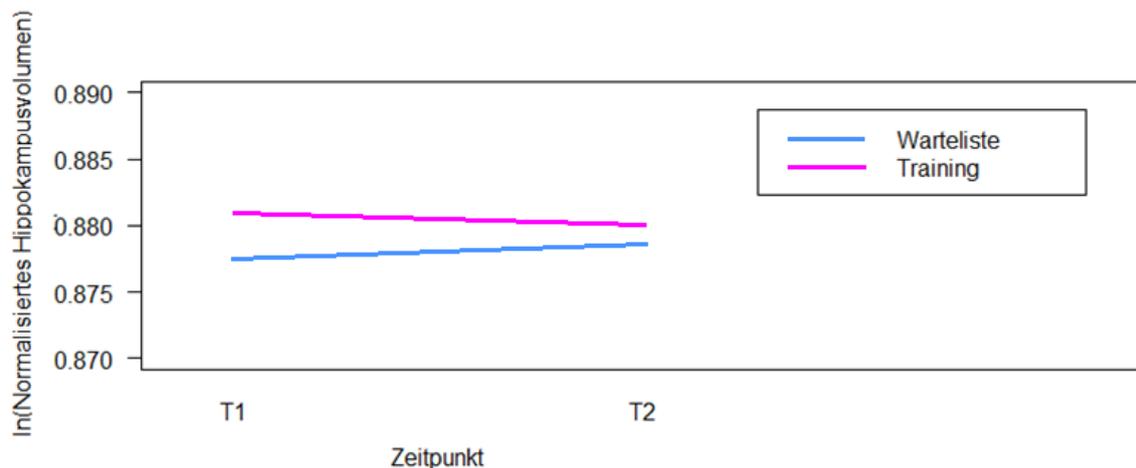
Tabelle 6: **REML-Analyse Haupt und Interaktionseffekte des Trainings auf das normalisierte Hippokampusvolumen der MCI-Patienten**

	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert
(Intercept)	1	29	298141,41	< 0,0001
Zeitpunkt	1	29	0,00	0,96
Gruppe	1	29	0,02	0,90
Zeitpunkt x Gruppe	1	29	0,10	0,76

Abbildung 9: **Interaktionsdiagramm zum Effekt des Trainings auf das Hippokampusvolumen bei Patienten mit MCI**

Es findet sich keine Interaktion zwischen Trainingszeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit bei den MCI-Patienten, somit lässt sich kein signifikanter Trainingseffekt auf das Hippokampusvolumen nachweisen. Die numerischen Unterschiede der Volumina zu Beginn und Ende des Trainings zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant.

T1 – vor Beginn des Training; T2 – nach 12 Wochen Training



### 3.4.2 Gruppenvergleich von MCI und gesunden Kontrollen

Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede der Hippokampusvolumina zwischen trainierten MCI und Gesunden zum Ausgangszeitpunkt ( $t = 0,6$ ;  $df = 28,9$ ;  $p = 0,6$ ) mit einem normalisierten Volumen von 0,37% vs. 0,38% (siehe auch Tabelle 2, S. 24).

Im Folgenden ist der Gruppenvergleich zwischen trainierten Patienten mit leichter kognitiver Störung und trainierten gesunden Kontrollen dargestellt. Es ergaben sich aus der REML-Analyse keine signifikanten Gruppenunterschiede, wie in Tabelle 7 und Abbildung 10 gezeigt:

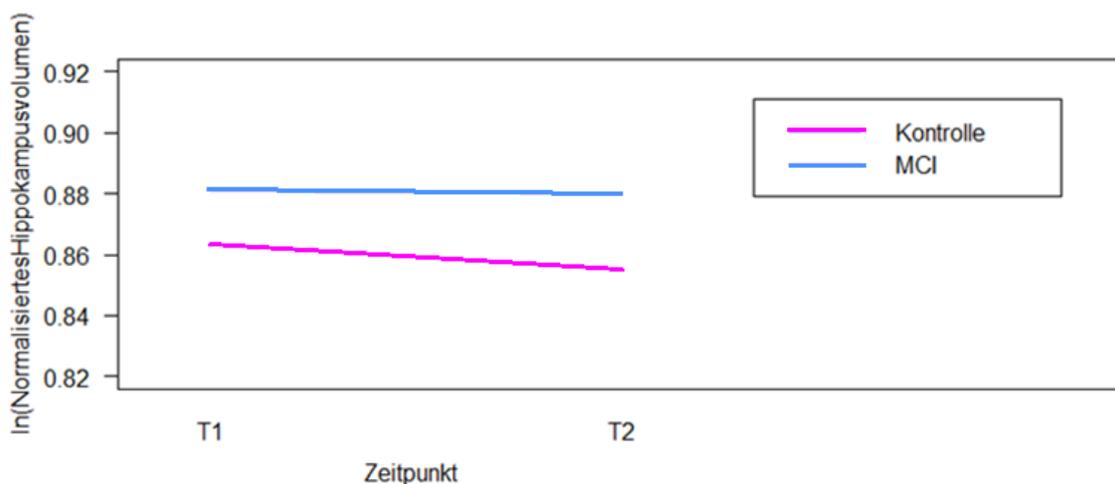
Tabelle 7: **REML-Analyse Gruppenvergleich MCI und Gesunde bezüglich des normalisierten Hippokampusvolumens über den Trainingszeitpunkt**

	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert
(Intercept)	1	29	8852,02	< 0,0001
Zeitpunkt	1	29	1,57	0,22
Diagnose	1	29	1,32	0,26
Zeitpunkt x Diagnose	1	29	0,84	0,37

Abbildung 10: **Interaktionsdiagramm Hippokampusvolumen in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und kognitivem Status**

Es findet sich keine Interaktion zwischen Trainingszeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit, somit lässt sich kein signifikanter Trainingseffekt auf das Hippokampusvolumen nachweisen. Die numerischen Unterschiede der Volumina zu Beginn und Ende des Trainings zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant.

T1 – vor Beginn des Training; T2 – nach 12 Wochen Training



### 3.5 Multiple Regressionsanalyse

In den folgenden Kapiteln werden die Zusammenhänge zwischen Veränderungen des Hippokampusvolumens und der BDNF-Plasmaspiegel sowie weiterer Kovariablen über den Trainingszeitraum dargestellt. Für die Hippokampusvolumina wurden bei fehlenden relevanten Seitendifferenzen erneut die aufaddierten Volumina des linken und rechten Hippokampus herangezogen (totales Hippokampusvolumen) und auf das totale intrakranielle Volumen normalisiert.

### 3.5.1 Korrelation der Hippokampusvolumina mit demographischen Parametern und Biomarkern zum Ausgangszeitpunkt

Zunächst soll betrachtet werden, ob es einen Zusammenhang des Hippokampusvolumens der Probanden zum Zeitpunkt des Beginns der Studie mit demographischen Parametern wie Alter und Geschlecht, Verhaltensmesswerten wie u. a. dem Ergebnis im Mini-Mental-Status-Test (MMSE) vor Beginn der Intervention, oder Biomarkern wie Gesamthirnvolumen, BDNF-Plasmaspiegel und dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus gab. Da der MMSE in die Analyse mit eingeht, wurde auf eine getrennte Betrachtung von MCI und Gesunden verzichtet. Die Ergebnisse der Multiplen Regressionsanalyse sind in Tabelle 8 aufgelistet:

**Tabelle 8: Übersicht über die Multiple Regressionsanalyse mit dem normalisierten Hippokampusvolumen zu T1 als abhängige Variable, dem Regressionskoeffizienten sowie dem erklärenden Anteil jedes Parameters an der Gesamtvarianz der abhängigen Variable**

	df	Sum Sq	Mean Sq	F	p	Re- gressions- koeffizient*	Erklärt % der Gesamt- varianz
Alter	1	2,05e-7	2,05e-7	1,52	0,23	-3,17e-5	4,2
Geschlecht (w = 1, m = 2)	1	2,09e-8	2,09e-8	0,16	0,70	-1,31e-4	0,4
Ausbildungsjahre	1	9,88e-8	9,88e-8	0,73	0,40	2,65e-5	2,0
BMI	1	1,96e-8	1,96e-8	0,15	0,71	-4,91e-8	0,4
THQ	1	3,9e-10	3,90e-10	<0,01	0,96	5,93e-5	<0,1
Körperliche Aktivität	1	1,62e-8	1,62e-8	0,12	0,73	-2,53e-5	0,3
Fischkonsum	1	2,74e-7	2,74e-7	2,03	0,17	-1,90e-4	5,6
MMSE	1	1,33e-6	1,33e-6	9,84	<0,01	1,38e-4	27,4
TBV	1	1,07	1,07	0,79	0,38	4,94e-3	2,2
BDNF	1	4,14e-8	4,14e-8	0,31	0,59	1,32e-7	0,9
BDNF-Val66Met-Phänotyp (kein Met = 0, Met = 1)	1	3,72e-8	3,72e-8	0,28	0,61	7,59e-5	0,8
Residuen	20	2,70e-6	1,35e-7				

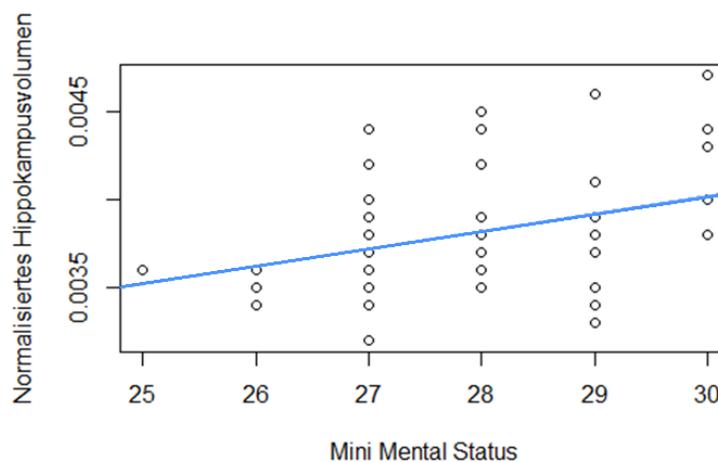
BMI – Body-Mass-Index; MMSE – Mini Mental Status; TBV – Gesamthirnvolumen; THQ – Taille-Hüft-Quotient

\* gibt an, um wieviel die abhängige Variable steigt, wenn die jeweilige unabhängige Variable um 1 steigt; niedrige Werte kommen zustande, da normalisiertes HCV sich aus HCV/TIV ergibt, mittleres normalisiertes HCV = 0,0038

Die Ergebnisse zeigen, dass das initiale Ergebnis des MMSE signifikanten Einfluss auf das Hippokampusvolumen zu Beginn der Untersuchung hatte. Dieses erklärt 27,4 % der Gesamtvarianz und stellt die Verbindung zwischen klinischem Schweregrad der kognitiven Störung und bildmorphologisch messbarer Atrophie her. Alle weiteren gemessenen Größen hatten keinen relevanten Einfluss auf das Hippokampusvolumen, insbesondere konnte keine Korrelation zum Plasmaspiegel oder dem Val66Met-Polymorphismus des Neurotrophins BDNF festgestellt werden. In Abbildung 11 ist die Stärke des Zusammenhanges des Hippokampusvolumens mit dem MMSE anhand einer Regressionsgeraden graphisch dargestellt.

#### Abbildung 11: Hippokampusvolumen in Abhängigkeit vom MMSE

Die Darstellung zeigt eine positive Korrelation zwischen globaler kognitiver Leistung (MMSE) und Hippokampusvolumen in der Gesamtstichprobe. Das Ergebnis ist mit  $p = <0,01$  signifikant.



#### 3.5.2 Analyse des trainingsabhängigen Zusammenhanges zwischen Hippokampusvolumen und BDNF

Im nächsten Schritt wurde ein möglicher trainingsabhängiger Einfluss des BDNF-Plasmawertes auf das Hippokampusvolumen untersucht. Zur Analyse dieser longitudinalen Zusammenhänge wurde eine multiple Regressionsanalyse über ein lineares gemischtes Modell (restringierte Maximum-Likelihood-Schätzung) berechnet.

Es ergab sich bei kognitiv beeinträchtigten Patienten kein trainingsabhängiger Zusammenhang zwischen BDNF- und Hippokampusvolumenänderungen, verdeutlicht an einer nicht vorhandenen Interaktion zwischen Zeitpunkt, Zugehörigkeit zur Trainings- oder Wartelistengruppe und BDNF hinsichtlich des Hippokampusvolumens ( $F = 0,05$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0,82$ ).

Ähnlich verhielt es sich, wenn man MCI mit gesunden Kontrollen verglich. Auch hier war der Einfluss des BDNF auf das Hippokampusvolumen sowie die Dreifachinteraktion nicht signifikant ( $F = 0,47$ ;  $df = 25$ ;  $p = 0,50$ ).

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass Änderungen im BDNF-Plasmaspiegel und Änderungen der Größe der Hippokampusformation unter unseren Studienbedingungen nicht miteinander zusammenhängen.

### 3.5.3 Prädiktoren für eine trainingsinduzierte Änderung des Hippokampusvolumens

Als nächstes sollen die Veränderungen des Hippokampusvolumens über den Messzeitraum in Abhängigkeit von den Variablen Alter, Anzahl der Ausbildungsjahre als Marker für die allgemeine Bildung/Intelligenz des Probanden, Lebensstilparameter wie körperliche Aktivität und Fischkonsum (als Lieferant für Alpha-Linolensäure, welche als neuroprotektiv gilt), Gesamthirnvolumen (TBV), Ausgangs-Mini-Mental-Status als globales Maß für den Grad der kognitiven Beeinträchtigung und BDNF-Val66Met-Polymorphismus betrachtet werden. Hierbei wird für die Variable Hippokampusvolumen die Differenz der normalisierten Hippokampusvolumina zwischen Messzeitpunkt T2 und T1 als Maß für die Veränderlichkeit über den Trainingszeitraum verwendet.

Tabelle 9: **Pearson's Korrelationskoeffizient – Zusammenhang bestimmter Biomarkern mit der Hippokampusvolumendifferenz über das Training**

	Trainingsassoziierte Änderung des Hippokampusvolumens	
	r (Pearson)	p-Wert
Alter	0,17	0,26
Geschlecht	-0,01	0,99
Ausbildungsjahre	-0,21	0,27
MMSE	0,03	0,86
TBV T1	0,16	0,27
HCV T1	-0,03	0,82
BDNF T1	-0,15	0,31
BDNF-Phänotyp	0,01	0,96
BMI	-0,08	0,65

THQ	0,06	0,74
Sportliche Aktivität	-0,11	0,55
Fischkonsum	-0,31	0,09

BMI – Body-Mass-Index; HCV – Hippokampusvolumen; T1 – Ausgangszeitpunkt; TBV – Total Brain Volume (Gesamthirnvolumen); THQ – Taille-Hüft-Quotient

Tabelle 9 zeigt anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson, dass die untersuchten Biomarker keinen Zusammenhang zu einem Anstieg des Hippokampusvolumens über den Trainingszeitraum aufwiesen. Somit konnten keine Prädiktoren für einen MR-tomographisch nachweisbaren Trainingserfolg ermittelt werden.

## 4 DISKUSSION

Mit der vorliegenden Studie wurden Zusammenhänge zwischen BDNF-Plasmaspiegel- und Hirnvolumenveränderungen von Patienten mit leichter kognitiver Störung und gesunden älteren Individuen bei einem über 12 Wochen andauernden kombinierten kognitiven und motorischen Training untersucht. Hierbei wurden erstmalig unter Verwendung eines standardisierten, d. h. untersucherunabhängig reproduzierbaren Trainingsprogrammes sowohl neuropsychologische als auch die Hirnmorphologie betreffende Untersuchungen sowie Stoffwechselfparameter, in diesem Falle die Konzentrationsänderungen des für mnestische Funktionen wesentlichen Neurotrophins BDNF, zueinander in Beziehung gesetzt. Die Arbeit stellt somit einen Versuch dar, komplexe Zusammenhänge im Bereich der Gedächtnisfunktion bei bereits diesbezüglich beeinträchtigten Individuen im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen auszuarbeiten.

Ziel der Studie war es, mögliche mediierende Faktoren für die Verbesserungen in neuropsychologischen Testverfahren, die sich im Verlaufe des Trainings messen lassen würden, herauszuarbeiten und deren Unterschiede zwischen kognitiv beeinträchtigten Individuen und gesunden älteren Probanden zu untersuchen und somit zum Verständnis der Pathomechanismen neurodegenerativer Erkrankungen und deren möglicher Beeinflussbarkeit beizutragen.

Klinische Relevanz sollen die Untersuchungen in Hinblick auf die Evaluation des Trainingsprogrammes als therapeutische Option erhalten. Es kann Möglichkeiten bieten, frühzeitig, das heißt vor der klinischen Manifestation einer schwerwiegenden neurodegenerativen Erkrankung wie einer Demenz, therapeutisch aktiv zu werden. Unter Beachtung der nachweisbaren Verbesserungen neuropsychologischer Parameter kann das Trainingsprogramm als nicht-medikamentöse Therapie der leichten kognitiven Störung im klinischen Kontext, z. B. im Rahmen einer Gedächtnissprechstunde oder eines stationären Aufenthaltes, Anwendung finden. Dies ist besonders wichtig, da im MCI-Stadium dementieller Erkrankungen, z. B. bei aMCI als Vorstufe der Demenz vom Alzheimerstyp, derzeit keine auf die Progressionsverzögerung wirksamen medikamentösen Therapieoptionen verfügbar sind. Darüber hinaus kann das Training außerdem als Prophylaktikum gegen einen kognitiven Abbau zur Primärprävention bei gesunden älteren Menschen dienen.

## 4.1 Diskussion der trainingsunabhängigen Einflüsse auf den BDNF-Plasmaspiegel

Die basalen Plasmaspiegel des BDNF reichten in der hier untersuchten Stichprobe von Probanden mit Mild Cognitive Impairment von 36 bis 1214 pg/ml mit einem Mittelwert von 323,8 pg/ml. Zwischen gesunden und betroffenen Probanden fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die aus der Literatur ablesbaren Vergleiche basaler BDNF-Plasmaspiegel konnten Gruppenunterschiede zwischen MCI und Gesunden feststellen, liefern jedoch teilweise widersprüchliche Ergebnisse – die meisten zeigten eine erniedrigte [104–108], andere jedoch auch eine erhöhte Konzentration bei kognitiv Beeinträchtigten auf [109–111]. Auch in unserer Studie wurde eine eher geringe Fallzahl untersucht (Gesunde n = 19, MCI n = 34).

Der in dieser Arbeit bei den MCI-Patienten beschriebene BDNF-Plasmaspiegel in „Ruhe“ ist deutlich geringer als der in größeren Studien bei Gesunden gemessene: So fanden Golden et al. und in ähnlicher Weise Terracciano et al. bei jeweils etwa 500 gesunden älteren Probanden BDNF-Plasmawerte von ca. 700 pg/ml [112,113] und Komoulainen et al. an sogar 1389 Gesunden Werte von etwa 1600 pg/ml (Durchschnittsalter jeweils ca. 70 Jahre) [104]. Die Vergleichbarkeit zwischen Studien scheint somit gering zu sein, da die Plasmaspiegel auch von der Bearbeitungsweise der Proben abhängen (siehe Kap. 2.4.2, S. 17). Die Variationsbreite der einzelnen Messwerte war in anderen Studien ähnlich groß. Somit scheint diese, da sie an sehr großen Probandenzahlen immer wieder nachweisbar ist, nicht als Messfehler interpretiert werden zu müssen, sondern spiegelt interindividuelle Unterschiede wieder, deren Ursachen bisher noch nicht geklärt werden konnten bzw. nicht untersucht worden sind. Die bekannten zirkadianen Plasmaspiegelschwankungen [90,91] können zumindest in der vorliegenden Studie als Ursache ausgeschlossen werden, da die Blutentnahmen unter Einhaltung einer bestimmten Tageszeit durchgeführt wurden.

Studien, die BDNF-Konzentrationen bei MCI-Patienten unter Verwendung von Plasma evaluierten, gibt es bisher wenige. In zahlreichen Untersuchungen wurde stattdessen Serum verwendet, worin sich bei MCI-Patienten in den meisten Untersuchungen niedrigere Werte als bei Gesunden nachweisen ließen [104–108]. Noch geringere BDNF-Serumspiegel fanden sich bei Patienten mit manifester Alzheimerdemenz (AD) [105,108], die signifikant niedrigsten Konzentrationen ließen sich bei AD-Patienten mit besonders schnellem kognitivem Abbau nachweisen [114]. Jedoch gibt es auch eine neuere Studie, die über 4000 Probanden älter als 65 Jahre untersuchte (davon ca. 800 von MCI Betroffene), welche ähnlich wie wir keine Unterschiede im Serum-BDNF zwischen MCI und Gesunden feststellen konnte [115].

Dass peripher reduziert gemessene BDNF-Spiegel den Verhältnissen in relevanten Hirnarealen entsprechen, konnten Studien zeigen, die post mortem immunhistochemisch an Gehirnen von über 80-jährigen Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Gesunden einen um 20-40 % reduzierten BDNF-Gehalt nachweisen konnten [116,117]. Hierin ist möglicherweise ein Pathomechanismus für die zunehmende Hirnatrophie und den voranschreitenden kognitiven Abbau bei neurodegenerativen Erkrankungen zu finden, wobei sinkende BDNF-Konzentrationen in relevanten Hirnarealen ein Mediator für Neurodegeneration zu sein scheinen. Auf die molekulargenetischen Zusammenhänge soll in Kap. 4.3, S. 50 eingegangen werden. Die kognitive Leistung, vor allem in Tests, die das episodische Gedächtnis prüfen, war neben unserer auch in vielen anderen Studien positiv korreliert mit der BDNF-Konzentration [104,106–108]. Ein stärkerer Zusammenhang konnte in einigen Studien für weibliche Individuen dargestellt werden [104,107].

Im Gegensatz zu den zahlreichen Studien, in denen reduzierte BDNF-Konzentrationen bei MCI- und AD-Patienten zu finden sind, gibt es auch einige wenige Arbeitsgruppen, die signifikant höhere BDNF-Serumspiegel bei diesen Patienten maßen [109–111] und keinen Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung oder verwendeter Medikation nachweisen konnten [109]. Erklärt wird diese Beobachtung mit einer möglicherweise kompensatorischen Hochregulation von BDNF in der präklinischen und klinischen Phase dementieller Erkrankungen als Schutzmechanismus, um die neuronale Integrität so lange wie möglich aufrechtzuerhalten.

In Abweichung zu den meisten anderen Arbeitsgruppen, die BDNF im peripheren Blut untersuchten, zogen wir die Verwendung von Plasma der des Serums vor, da dieses nach sorgfältiger Aufarbeitung weniger Thrombozyten enthält [92]. Wie im Methodenteil in Kap. 2.4.1, S. 17 bereits erläutert, enthalten Thrombozyten ebenfalls BDNF, welches bei Aktivierung dieser ins Serum freigesetzt wird und somit die Ergebnisse verfälschen würde. Es wurde hier jedoch Wert darauf gelegt, dass das in den Proben nachweisbare BDNF möglichst die Konzentrationen im Gehirn widerspiegelt, weshalb in dieser Studie Plasma verwendet wurde, welches durch die rasche Aufarbeitung von Blutzellen befreit wurde, bevor es zu einer relevanten BDNF-Freisetzung aus Thrombozyten kommen konnte. Ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen hippokampalem und plasmatischem BDNF [88] sowie der bidirektionale Transport über die Blut-Hirn-Schranke [118] konnten bereits im Tierversuch nachgewiesen werden, wobei 70-80 % des peripheren BDNF zerebralen Ursprungs zu sein scheinen [119].

Außerdem fanden auch wir für die MCI-Patienten, übereinstimmend mit den Ergebnissen der oben genannten Arbeitsgruppen [104,112,113] und weiterer Studien [120], die gesunde

Probanden untersuchten, tendenziell höhere BDNF-Werte für weibliche als für männliche Individuen. Somit scheint dies auch mit abnehmenden kognitiven Funktionen ein stabiler Effekt zu sein. Die Ursache dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede ist bislang ungeklärt und bietet somit einen interessanten Ansatz für zukünftige Studien. Sie könnten durch genetische Unterschiede, durch Interaktionen mit Geschlechtshormonen oder durch den bei Frauen höheren prozentualen Anteil an Körperfett bedingt sein. Evidenz für letzteres findet sich in Studien, die Assoziationen zwischen der Höhe des BDNF-Plasmaspiegels und der Fettmasse bzw. dem Body Mass Index bei Frauen nachweisen konnten [112]. Merhi et al fanden sogar signifikante Reduktionen des BDNF-Plasmaspiegels, nachdem sich Patienten adipositaschirurgischen Eingriffen mit konsekutiver deutlicher Gewichtsabnahme unterzogen hatten [121]. Jedoch sind die Ergebnisse unterschiedlicher Studien z. T. widersprüchlich. In unserer Studie ließ sich keine Korrelation mit dem BMI nachvollziehen, dies mag aber auch an der geringen Probandenzahl gelegen haben (n = 14 für weibliche Individuen mit MCI).

## 4.2 Einfluss von Training auf BDNF – Einordnung der eigenen Ergebnisse in die Studienlage & Assoziation zur Gedächtnisleistung

### **Körperliches Training und BDNF bei Gesunden**

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine Kombination aus körperlichem, eher gymnastisch-tänzerische Übungen mit Beanspruchung koordinativer Fähigkeiten beinhaltendem, und kognitivem Training bei gesunden älteren Menschen zu einem langfristigen Plasma-BDNF-Anstieg führt, der sich bereits während des Trainings durch kurzfristige Anstiege in mit der Trainingsdauer zunehmendem Ausmaß ankündigt.

Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf periphere BDNF-Konzentrationen ist an Gesunden gut untersucht. Es ist weitgehend anerkannt, dass sportliche Aktivität zur Erhöhung der BDNF-Expression und damit zu einem Anstieg des Serum- oder Plasmaspiegels führt. Verschiedene Arbeitsgruppen kamen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen dahingehend, welche Rolle die Art des Trainings auf die Höhe und die Nachhaltigkeit des peripheren BDNF-Anstieges und damit möglicherweise auch auf seine Konzentration in relevanten Hirnregionen hat. BDNF ist ein Baustein für neuronales Überleben und neuronale Plastizität bis ins höhere Lebensalter [69] und scheint eine zentrale Rolle in der aktivitätsassoziierten Hirnplastizität zu spielen [122]. Diese Effekte nehmen damit auch Einfluss auf kognitive Leistungen, was die Hypothese stützt, dass körperliche Aktivität bei gesunden älteren Menschen auch geistig fit hält.

Direkt im Anschluss an eine physische Aktivität nachweisliche BDNF-Anstiege, wie sie in unserer Stichprobe vor allem für die gesunden Probanden unter Anwendung eines kognitiven Trainings in Kombination mit vorangehender leichter körperlicher Betätigung nachgewiesen werden konnten, finden sich auch in vorangegangenen Studien anderer Arbeitsgruppen. Einmalige sportliche Aktivität, z. B. 30 Minuten Radfahren oder Laufen, führte in verschiedenen Untersuchungen zu einer direkt nach Beendigung der Übung nachweisbaren Steigerung des BDNF-Serumspiegels bei gesunden Probanden. Das Ausmaß des Anstieges war dabei direkt proportional zur Intensität der Belastung [123–127]. So stiegen die BDNF-Spiegel nach anaerober Betätigung, z. B. nach einem 3-Minuten-Sprint bei steigender Geschwindigkeit, stärker als nach Ausdauerbelastung über 40 Minuten [127]. Nach Beendigung der sportlichen Aktivität sank das trainingsinduziert akut erhöhte Serum-BDNF wieder auf das Ausgangsniveau ab [125,126,128]. Auch eine Expression von BDNF-mRNA und -Protein im Muskel selbst zusätzlich zum ZNS muss hierbei in Betracht gezogen werden. Im Tierversuch konnten Konzentrationsanstiege im Muskel nach körperlicher Betätigung nachgewiesen werden [129,130].

Ergänzend dazu konnten wir außerdem zeigen, dass die Höhe des BDNF-Anstieges über die einzelne Trainingseinheit mit zunehmender Dauer des Trainingsprogrammes bei Gesunden zunimmt. Bereits aktivierte Stoffwechselwege scheinen die erneute BDNF-Ausschüttung im Rahmen der nächsten Trainingssitzung zu bahnen. Somit scheint ein dauerhaftes Training sinnvoll zu sein, um die Wirksamkeit und deren Nachhaltigkeit zu steigern.

Wir fanden trainingsinduziert linear steigende periphere BDNF-Konzentrationen mit zunehmender Trainingsdauer bei gesunden Probanden. In Analogie dazu konnten Molteni et al. [122] im Tierversuch steigende BDNF-Gen-Expressionen (als einziges untersuchtes Neurotrophin) in hippokampalen Neuronen bei über 3, 7 bzw. 28 Tage physisch aktiven Ratten nachweisen. Darüber hinaus stellten sie ein zeitliches Expressionsprofil für verschiedene neuronale Proteine dar, wobei vor allem solche einen Anstieg zeigten, die für BDNF-assoziierte Plastizität wichtige Transkriptionsfaktoren (CREB [131–133]), Proteine intrazellulärer Signalkaskaden (MAP-KI, MAP-KII [134]) und synaptische Transportproteine (Synapsin I [135]) sind. Diese Arbeit liefert somit einen molekularen Erklärungsansatz für den zeitlichen Verlauf der BDNF-Expression und deren Nachweis im peripheren Blut und stellt gleichzeitig die BDNF-vermittelten Vorgänge an Neuronen und Synapsen dar, die letztendlich in funktionellen und strukturellen synaptischen Veränderungen in gedächtnisrelevanten Hirnarealen resultieren. Die durch BDNF bekanntermaßen vermittelte Steigerung der synaptischen Plastizität (eine Übersichtsarbeit lieferte Poo 2001 [136]) stellt eine Verbindung zwischen aktivitätsvermittelter Genexpression und klinischer Wirksamkeit

eines Trainingsprogrammes auf die kognitive Leistung her. Eine direkte Assoziation zwischen BDNF-Anstieg und Verbesserungen der Leistungen in verbalen Gedächtnistests über das Training konnten wir anhand einer signifikanten Korrelation für gesunde Probanden nachweisen (siehe Kap. 3.2, S. 25 und Anlage 4).

Nachhaltige Erhöhungen des BDNF-Serumspiegels bis in die anschließende Inaktivitätsphase hinein konnten in den meisten anderen prospektiven Studien bisher nicht nachgewiesen werden. Sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining über mehrere Wochen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den basalen und den Posttrainings-BDNF-Spiegeln feststellen [137,138]. Kürzlich erschien eine Studie, die kognitiv nicht beeinträchtigte Frauen fortgeschrittenen Alters zweimal wöchentlich über 16 Wochen einem multimodalen körperlichem Trainingsprogramm unterzog und anschließend im Gruppenvergleich mit nicht trainierten Probandinnen BDNF-Plasmaanstiege bei den Trainierten nachwies [139]. Jedoch fand sich in dieser Studie bereits bei den Ausgangswerten eine signifikante Gruppendifferenz mit primär höheren BDNF-Werten in der Kontrollgruppe (logarithmierte Plasmaspiegel: Anstieg von 4,5 auf 5,2 für trainierte vs. Abfall von 5,6 auf 4,7 für nicht trainierte Probanden). Somit kann unsere Studie neue Ergebnisse liefern, denn hier fand sich auch über den 12-wöchigen Trainingszeitraum hinaus ein BDNF-Anstieg bei gleichem Ausgangsniveau. Jedoch muss beachtet werden, dass unsere Probanden nicht nur körperlich trainiert wurden, sondern dass es möglicherweise die Kombination mit einem kognitiven Training ausmacht, welche die BDNF-Konzentration im Plasma fortwährend steigen lässt. Somit könnte die kognitive Aktivierung ein entscheidender auslösender Faktor der Nachhaltigkeit der BDNF-Erhöhung sein.

Retrospektive Untersuchungen führten darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass eine kontinuierliche körperliche Ausdauerbelastung zu höheren basalen BDNF-Serumspiegeln führen kann als intensivere Belastung bzw. keine sportliche Betätigung [140]. In Zusammenschau der Literatur und der eigenen Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass langandauerndes physisches Training auf niedrigem Belastungsniveau eher zu andauernden BDNF-Erhöhungen führt, wohingegen akute sehr intensive Belastung nur kurzfristige Plasma-BDNF-Anstiege nach sich zieht, welche durchaus auch auf eine zusätzliche BDNF-Produktion im Skelettmuskel zurückzuführen sein könnten.

Ähnliche Ergebnisse lieferten Trainingsstudien an Nagetieren: In den Gehirnen von Ratten, vor allem im Hippokampus und sensomotorischen Kortex, konnte eine BDNF-Erhöhung durch verschiedene Trainingsmethoden erzielt werden. Hierbei zeigte sich, dass zum einen eine kurzdauernde schwere Belastung (in einem motorisierten Laufrad über eine Stunde) einen starken, aber kurzzeitigen BDNF-Anstieg zur Folge hat, wohingegen eine

kontinuierliche Belastung geringerer Intensität (12h freiwilliges Laufen) zu einer verzögerten, dafür aber nachhaltigen BDNF-Erhöpfung führt [141,142]. Trainingsstudien an Nagetieren bieten den Vorteil, dass man die BDNF-Konzentration direkt im präparierten Kortex nachweisen kann, was beim Menschen natürlich nicht möglich ist. Im Tierexperiment konnte eine starke Korrelation zwischen Kortex- und Serumspiegel nachgewiesen werden ( $r = 0,81$ ) [88,118], was dadurch möglich ist, dass BDNF die Bluthirnschranke in beide Richtungen passieren kann. Es ist wahrscheinlich, dass auch bei humanen Probanden die gemessenen BDNF-Spiegel im peripheren Blut zu einem großen Anteil die zerebralen Verhältnisse widerspiegeln.

Eine andere Studie, die die Effekte von obligatem Laufradtraining bei Mäusen über fünf Wochen untersuchte, konnte neben einer Abschwächung des altersabhängigen BDNF-Rückganges auch nachweisen, dass es bei diesen Tieren zu einer Stammzellproliferation und deren Ausreifung zu funktionsfähigen Neuronen im Hippokampus kommt [143]. Diese Studie unterstreicht den Einfluss des BDNFs auf strukturelle Veränderungen in Hirnarealen, die maßgeblich beteiligt sind an kognitiven Funktionen.

Alles in allem lässt sich aus den in der hier beschriebenen Studie erhobenen Daten zu gesunden Probanden in Zusammenschau mit den bisherigen Studien folgern, dass vor allem ein langandauerndes körperliches Training geringer Intensität zu einer nachhaltigen Erhöhung der BDNF-Konzentration im Gehirn führen kann. BDNF-Induktion kann wiederum hippocampale Plastizität und Neuronenproliferation nach sich ziehen, was die strukturelle Grundlage für eine Verbesserung der kognitiven Leistungen darzustellen scheint. Deshalb erscheint eine derart gestaltete physische Trainingskomponente für die Prävention eines kognitiven Abbaus am besten geeignet zu sein.

### **Körperliches Training und BDNF bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment**

Die Frage, ob ein körperliches Training auch bei kognitiv beeinträchtigten Individuen zu Veränderungen der peripher messbaren BDNF-Konzentrationen führen kann, bleibt noch zu diskutieren. Obwohl es eine Vielzahl von Studien gibt, die die Zusammenhänge zwischen körperlichem Training und BDNF bei gesunden humanen Probanden untersuchten, gibt es nur einige wenige Untersuchungen, die dieselben Zusammenhänge bei MCI- oder AD-Patienten prüften. Baker et al. [120] führten 20 Patienten mit Mild Cognitive Impairment über 6 Monate 4x/Woche einem aeroben Training (Laufband oder Radfahren) zu und fanden keine signifikanten Veränderungen der BDNF-Konzentration im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, welche Dehnungsübungen machte. Diese Ergebnisse sind konsistent zu den auch in unserer Studie ausbleibenden BDNF-Plasmaspiegelanstiegen bei MCI-Patienten. Im

Kontrast dazu erschienen kürzlich zwei Studien, die bei MCI bzw. Alzheimerpatienten ebenso wie bei gesunden Kontrollprobanden über ein mehrwöchiges aerobes Training eine signifikante Steigerung der BDNF-Konzentration im Blut nachweisen konnten [144,145].

Einige wenige Arbeitsgruppen untersuchten die Zusammenhänge von Laufradtraining zu kognitiver Leistung, verschiedenen krankheitsassoziierten Biomarkern, u. a. BDNF, und hippocampaler Neurogenese im Tiermodell der Alzheimer-Erkrankung und kamen ebenfalls zu widersprüchlichen Ergebnissen: Sowohl eine Steigerung der BDNF-Expression, einhergehend mit einer Reduktion der Beta-Amyloid-Last [146] und einer Suppression des neuronalen Zelltodes im Hippokampus [147] als auch eine fehlende BDNF-Antwort trotz verbesserten kognitiven Leistungen [148] wie in unserer Studie waren die Ergebnisse eines physischen Trainings über mehrere Wochen. Auch Kombinationen von kognitiv und motorisch anspruchsvoller Umgebung konnte im Tiermodell die BDNF-Expression induzieren [149].

Die Ursachen für eine Veränderung der BDNF-Konzentrationen oder deren Ausbleiben müssen aufgrund der bisher uneinheitlichen Ergebnisse noch differenziert und daher an größeren Probandenzahlen untersucht werden.

### **BDNF bei kognitivem bzw. kombiniertem Training**

Obwohl viele Studien zeigen konnten, dass kognitives Training bei MCI-Patienten positive Effekte auf die Ergebnisse neuropsychologischer Tests und auf alltägliche Herausforderungen für das Gedächtnis haben kann (siehe Kap. 1.1.3, S. 4 und Anlage 1), existieren bisher nur wenige Studien, die Veränderungen des BDNF-Stoffwechsels als möglichen Mediator dieser Verbesserungen untersucht haben. Es gibt eine Studie, in der Patienten mit Schizophrenie, einer psychiatrischen Erkrankung, welche ebenfalls mit reduzierten basalen BDNF-Spiegeln assoziiert ist, über 10 Wochen mit einem computergestützten kognitiven Training behandelt wurden [150]. Hier wurden kognitive Verbesserungen festgestellt, welche begleitet waren von BDNF-Anstiegen bis auf das Ausgangsniveau der psychiatrisch gesunden Kontrollgruppe. Jedoch ist unsere Studie die erste Trainingsstudie, die BDNF-Plasmaveränderungen bei MCI-Patienten über den Zeitraum eines kognitiven Trainingsprogrammes untersucht. Im Unterschied zu den Schizophrenie-Patienten konnten wir für MCI-Patienten keinen Effekt auf den BDNF-Plasmaspiegel nachweisen, obwohl es ebenfalls zu einer kognitiven Verbesserung kam.

Jedoch gibt es tierexperimentelle Studien, die den Einfluss von kognitivem Training auf BDNF untersuchten. In einem Experiment wurden Ratten einem physischen (Laufrad) oder kognitiven (Hebb-Williams-Maze) Training oder der Kombination aus beiden zugeführt [151]. Nur die Kombination konnte zu Verbesserungen im räumlichen Arbeitsgedächtnis führen, welche jedoch unabhängig von der hippokampalen BDNF-Konzentration waren. Zu einem BDNF-Anstieg führte nur das Laufradtraining allein. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es vor allem die Kombination aus physischer und kognitiver Aktivierung ist, die zu gedächtnisrelevanten Verbesserungen führen kann. Eine weitere Studie konnte eine Hochregulation der Genexpression von BDNF in Versuchstieren, die von einem räumlichen Gedächtnistraining (Water-Maze-Versuch) profitiert haben, im Vergleich zu weniger erfolgreichen Lernern nachweisen [152]. Beide Studien verwendeten jeweils „gesunde“ Versuchstiere (kein Alzheimer-Mausmodell). Jedoch lässt letztgenannte Studie den Schluss zu, dass diejenigen Mäuse, die offenbar im räumlichen Lernen beeinträchtigt waren, eine geringere trainingsinduzierte BDNF-Expression aufwiesen. Überträgt man diese tierexperimentelle Studie auf humane Probanden/Patienten kann man durchaus eine Übereinstimmung zu unserer Studie feststellen, in der die gedächtnisbeeinträchtigten MCI-Patienten ebenfalls geringere BDNF-Antworten auf das Training zeigten.

### **BDNF ist ein wesentlicher Faktor für Lernprozesse**

Bei den kognitiv gesunden Probanden konnten wir steigende BDNF-Spiegel einhergehend mit einer Verbesserung der neuropsychologischen Leistung nachweisen. Signifikante Korrelationen fanden sich zu Leistungsverbesserungen im deklarativen verbalen Gedächtnis. Diese waren nur bei den kognitiv gesunden Probanden, nicht jedoch bei den MCI-Patienten nachweisbar, was auf einen beeinträchtigten BDNF-Stoffwechsel in dieser Population hinweist. Assoziationen zwischen Gedächtnisfunktion und Lernleistung einerseits und BDNF andererseits wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht.

Gunstad et al. [106] konnten nachweisen, dass höhere BDNF-Spiegel assoziiert sind mit einer besseren Leistung im MMSE und im Boston Naming Test. Weiterhin wurden in einer finnischen Studie ältere Probanden in Hinblick auf BDNF-Serumspiegel und die Leistung in neuropsychologischen Tests untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Frauen durchschnittlich höhere BDNF-Spiegel haben als Männer, und dass bei Frauen (und nur bei diesen) ein niedrigeres BDNF das Risiko für schlechtere neuropsychologische Ergebnisse erhöht [104]. Deshalb lag es nahe zu vermuten, dass eine Erhöhung der BDNF-Konzentration durch Sport eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit zur Folge haben könnte, was sich in der

eigenen Stichprobe für temporallappenabhängige neuropsychologische Leistungen für die Gruppe der Gesunden direkt nachweisen ließ.

Im Gegensatz dazu konnten Ferris et al. [123] diesbezüglich keine Zusammenhänge feststellen: Die kognitive Leistung verbesserte sich zwar akut sowohl nach leichtem als auch nach schwerem körperlichem Training, aber es ließen sich keine Korrelationen zur BDNF-Plasmakonzentration nachweisen. Eine Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse könnte im Studiendesign (akutes vs. langandauerndes Training) liegen. Scheinbar bedarf es für eine Steigerung der kognitiven Leistung, direkt hervorgerufen durch eine BDNF-induzierte Veränderung im Gehirn, einer länger andauernden Erhöhung der BDNF-Konzentration bzw. gibt es eine Latenz zwischen BDNF-Expression und kognitiven Verbesserungen.

Auch hier können Tier-experimentelle Studien zu weiterer Aufklärung verhelfen: In einer Studie zeigte sich, dass Tiere, denen nach einer kurzen körperlichen Belastung ein räumliches Lernprogramm präsentiert wurde, nach einer Woche Training bessere Wiedererkennungseffekte hatten als ihre inaktiven Artgenossen. Nachdem man die BDNF-Wirkung über eine TrkB-Blockade verhindert hatte, konnten auch bei den aktiven Tieren keine besseren Leistungen entdeckt werden als bei den inaktiven [153]. Umgekehrt erzielten BDNF-überexprimierende Mäuse bessere Ergebnisse als solche mit normalen kortikalen BDNF-Spiegeln (beides ohne körperliche Aktivierung) [154]. Beide Studien belegen damit, dass BDNF ein kausaler Faktor der gesteigerten kognitiven Fähigkeiten ist.

Für die Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung zeigte sich entgegen unserer Hypothese kein Anstieg des BDNF-Plasmaspiegels. Im Gegenteil, es kam sogar zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration über die Zeit, auch in der trainierten Gruppe. Dies könnte Ausdruck eines beginnenden neurodegenerativen Prozesses sein, bei dem der BDNF-Stoffwechsel relevant beeinträchtigt zu sein scheint. Die molekularen Mechanismen, die die Grundlage hierfür sein können, sollen im folgenden Kapitel diskutiert werden.

### 4.3 Diskussion der unterschiedlichen BDNF-Trainingseffekte zwischen Patienten und Gesunden – molekulare Mechanismen

#### **BDNF als neurophysiologischer Marker für den Trainingserfolg bei Gesunden, jedoch nicht bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment**

Nach Ende des Trainingszeitraumes ließ sich bei gesunden Probanden ein signifikanter trainingsinduzierter Anstieg des Plasma-BDNF nachweisen, welcher bei kognitiv beeinträchtigten Patienten ausblieb.

Durch die kurzfristigen BDNF-Messungen über ein Einzeltraining in den Wochen 1, 4, 8 und 12 des Trainingsprogrammes ließ sich zudem die interessante Beobachtung machen, dass sich die trainingsinduzierten Plasma-BDNF-Veränderungen zwischen Patienten mit Mild Cognitive Impairment und gesunden gleichaltrigen Individuen bereits während des Verlaufes des Trainings grundlegend unterscheiden.

Es fand sich zudem ein Trend für eine positive Korrelation für den Ausgangsscore im Mini Mental Status Test mit dem Anstieg des BDNF-Plasmaspiegels im Vergleich vor zu nach dem Trainingszeitraum, was die These stützt, dass die globale kognitive Leistung, gemessen mittels MMSE eine hohe prädiktive Wertigkeit im Hinblick auf den durch das Training induzierbaren Plasmaspiegelanstieg haben könnte

Obwohl sich die basalen BDNF-Werte zu Beginn der Studie bei MCI-Patienten und Gesunden nicht unterschieden und obwohl sich während der ersten Trainingswochen noch in beiden Gruppen durch das motorische und kognitive Training BDNF rekrutieren ließ, kam es im weiteren Verlauf bei den MCI-Patienten zu einem trainingsbegleitenden Absinken des BDNF-Spiegels, während die akuten Anstiege über das jeweilige Einzeltraining mit zunehmender Trainingsdauer bei den gesunden Kontrollen stetig zunahm. Dieses unterschiedliche Verhalten des Neurotrophins könnte auf eine beeinträchtigte BDNF-Expression hinweisen und möglicherweise einen Erklärungsansatz zu einem Teil der Pathogenese der Erkrankung liefern. Dass kognitives und/oder motorisches Training von MCI-Patienten einen negativen und sich mit der Trainingsdauer verstärkenden Einfluss auf die BDNF-Konzentration haben kann (ohne dass sich dies auf die kognitiven Testleistungen nach Beendigung des Trainings niederschlägt), ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

## **Erklärungsansätze auf molekularer Ebene für die Beeinträchtigung der BDNF-Genexpression bei Mild Cognitive Impairment**

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass die Bildung des Langzeitgedächtnisses ein Prozess ist, der abhängig ist von strukturellen Veränderungen an Synapsen, die zu einer Verstärkung der synaptischen Verbindungen und somit zur Erhöhung der Effizienz der synaptischen Übertragung führen [155]. Dieser Prozess wird in der Literatur als synaptische Plastizität bezeichnet. Zur Realisierung dieser Veränderungen ist eine Expression von Genprodukten, die in die synaptische Plastizität involviert sind, in enkodierenden Hirnregionen wie dem Hippokampus notwendig. Ein wesentliches Genprodukt hierfür ist das BDNF, welches somit eine Brücke zwischen der Übertragung von Inhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis bildet [67].

BDNF ist involviert in sowohl frühe als auch späte aktivitätsinduzierte Veränderungen an hippokampalen Neuronen. Zu den frühen BDNF-vermittelten Reaktionen auf Nervenzellaktivierung gehört zum einen die Steigerung der Offenwahrscheinlichkeit von Ionenkanälen des NMDA-Rezeptors in der Postsynapse [156], welche zu einem erhöhten Kalziuminflux führt und somit exzitatorische postsynaptische Potentiale verstärkt [67,157]. Zudem wird in der frühen Phase die Neurotransmitterfreisetzung über Phosphorylierung von Synapsin I induziert, welches für die Entleerung synaptischer Vesikel verantwortlich ist [135]. Die späte Phase der BDNF-Wirkung auf synaptische Plastizität involviert eine Proteinneosynthese über eine Hochregulierung des MAP-Kinase- und CREB-Signalwegs [131,134], beides wichtige Kaskaden in der Gedächtnisbildung [133]. Hierbei werden weitere für die synaptische Übertragung essentielle Proteine synthetisiert [158,159], Neuritenwachstum ermöglicht [160] und auch eine Expression von BDNF selbst und damit eine Verstärkung der eben beschriebenen Effekte realisiert [132].

Unter physiologischen Bedingungen wird die Genexpression reguliert durch CREB (cAMP-response element binding protein), einen Transkriptionsfaktor, der als „Schalter“ für die Konsolidierung des Langzeitgedächtnis gilt [161]. Durch Umweltstimuli wird in aktivierten Neuronen über bestimmte Signalwege CREB phosphoryliert und damit aktiviert und unter Mitwirkung bestimmter Koaktivatoren [162] an die Promotorregion benötigter Gene gebunden, was zur Transkription dieser und somit zur Synthese des entsprechenden Proteins, z. B. BDNF führt.

Kommt es nun im Zuge der Alzheimer-Erkrankung bzw. in geringerem Maße bereits bei seiner Vorstufe, dem Mild Cognitive Impairment, zur extrazellulären Ablagerung von Beta-Amyloid-Plaques, wirken diese über Inflammation und oxidativen Stress toxisch auf Neurone,

was zu einer Deregulation der eben beschriebenen Signalwege und somit zu einer Dysfunktion der Gedächtnisbildung führt [163]. Verschiedene Studien an transgenen „Alzheimer“-Mäusen, welche Beta-Amyloid akkumulieren und in der Konsequenz Gedächtnisdefizite aufweisen [162–164] als auch post-mortem-Studien an Gehirnen von Alzheimerpatienten [163,165] konnten nachweisen, dass es im Zuge der Beta-Amyloid-Ablagerung zu einer verminderten Phosphorylierung von CREB und somit zu einer Reduktion der Expression für die Gedächtniskonsolidierung relevanter Gene kommt. Somit könnten diese im Rahmen der sich entwickelnden Neurodegeneration gestörten Signalwege, die Erschöpfung der BDNF-Expression erklären, wie sie in der eigenen Studie an MCI-Patienten beobachtet werden konnte.

Als weiteren Mechanismus für die Regulation der Genexpression konnten Walker et al. die altersabhängige Azetylierung und Methylierung von Histonen identifizieren [166]: Über Azetylierung ist bekannt, dass diese die Transkription fördert, wohingegen eine Methylierung von Histonen sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Verminderung der Transkription in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation und der Anzahl der Methylgruppen führen kann. Im Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung (3xTg-AD-Mäuse) fand die Arbeitsgruppe eine Beta-Amyloid-induzierte Hyperazetylierung, welche im Zusammenspiel mit Veränderungen der Methylierung die Genexpression in der Art verändert, dass es zu einer Repression der BDNF-Expression kommt. Wenn man eine Übertragbarkeit dieser Daten auf humane Probanden annimmt, könnte dies ein weiterer möglicher Baustein in der Erklärung der verminderten BDNF-Antwort auf das hier durchgeführte Training sein.

### **Training induziert CREB-modulierte BDNF-Expression bei Gesunden, jedoch nicht bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment**

Die beschriebenen molekulargenetischen Mechanismen könnten einen Erklärungsansatz für die sinkenden BDNF-Plasmakonzentrationen der MCI-Patienten im Laufe des Trainings bieten. Diese scheinen durch den beginnenden neurodegenerativen Prozess nicht mehr in ausreichendem Maße in der Lage zu sein, aktivitätsabhängig, also durch hochfrequente Aktivierung der entsprechenden neuronalen Netzwerke im Rahmen der kognitiven Beanspruchung und Lernprozesse, wie sie auch in dem hier angewendeten Trainingsprogramm benötigt werden, in ausreichendem Maße BDNF zu exprimieren. Einen Hinweis darauf, dass diese Hypothese zutreffen könnte und die genannten Mechanismen auch im Rahmen eines Trainingsprogrammes gültig sind, bietet eine Studie, welche 3xTg-AD-Mäuse und nicht-transgene Mäuse in Morris' Water-Maze trainierte und anschließend den Einfluss der Beta-Amyloid-Akkumulation auf CREB und Phospho-CREB bestimmte

[164]: Hier wurde im Vergleich zu den genetisch unveränderten Mäusen ein reduziertes Phospho-CREB-Niveau in hippocampalen Neuronen des Alzheimer-Mausmodells festgestellt. Das durchgeführte Training konnte nur bei den nicht genetisch veränderten Mäusen eine Zunahme der CREB-Phosphorylierung und der dadurch vermittelten BDNF-Expression verursachen. Bei den Alzheimer-Mäusen vermochte beides im Verlaufe des Trainings nicht anzusteigen. Diese Ergebnisse sind – zumindest was die peripher gemessenen BDNF-Werte betrifft – konkordant zu unseren Beobachtungen an humanen Probanden. Direkte Untersuchungen der CREB-Phosphorylierung und trainingsinduzierten Expression von BDNF in hippocampalen Neuronen sind am Menschen nicht einfach zu realisieren.

### **Gestörter antegrader axonaler BDNF-Transport durch intrazelluläre Neurofibrillen**

Hinzu kommen zytoskelettale Veränderungen in Neuronen mit beginnender Alzheimer-Pathologie in Form von sich bildenden Neurofibrillen, insbesondere Tau, einem Mikrotubuli-bindenden Protein, das normalerweise gut löslich ist. Durch Hyperphosphorylierung entstehen aus diesem schwer lösliche Isoformen, die sich intrazellulär ablagern. Der dadurch gestörte Transport von Proteinen, u. a. BDNF oder für die Verstärkung der synaptischen Übertragung benötigten Strukturproteine, entlang der Axone zu den Synapsen, beeinträchtigt die Funktion und kann zum Absterben der Synapsen führen. Diese Phospho-Tau-bedingte Dysfunktion beginnt in Neuronen im entorhinalen Kortex, welcher Projektionen zum Hippokampus hat und somit auch dessen Funktionalität beeinträchtigt [69]. Somit kann mit zunehmender Neurodegeneration nicht mehr ausreichend BDNF zu den Effektorzellen transportiert und seine Funktion in der Langzeitpotenzierung nicht mehr in ausreichendem Maß realisiert werden.

## **4.4 Erklärungsversuche für eine verbesserte kognitive Funktion trotz Beeinträchtigung der BDNF-Expression bei MCI-Patienten**

Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass es trotz eines fehlenden BDNF-Anstieges im Plasma auch bei den Patienten mit Mild Cognitive Impairment zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen über das Trainingsprogramm im Vergleich zu nicht-trainierten MCI-Patienten kam. Dies muss durch andere, primär BDNF-unabhängige oder möglicherweise kompensatorische Mechanismen zu erklären sein, die sich von den physiologischen, bei Gesunden auftretenden Mechanismen unterscheiden und möglicherweise andere neuronale Netzwerke nutzen.

## **Trainingsinduzierte neuropsychologische Verbesserungen sind geringer ausgeprägt bei MCI als bei Gesunden**

Wir fanden in den kognitiven Domänen Gedächtnis, Wortflüssigkeit und psychomotorische Geschwindigkeit signifikante Verbesserungen über den Trainingszeitraum bei MCI und Gesunden. Insbesondere im Bereich der Konsolidierung des verbalen deklarativen Gedächtnisses (VLMT-SD und -LD), welcher BDNF-abhängige Prozesse zugrunde liegen, der ebenfalls dem Temporallappen zuzuordnenden semantischen Wortflüssigkeit (RWT-3) sowie der kognitiven Flexibilität und dem Arbeitsgedächtnis fanden sich sowohl vor als auch nach dem Training höhere Testergebnisse bei den Gesunden. Für die semantische Wortflüssigkeit und den Spätabruf des verbalen Gedächtnistests ließen sich sogar nur bei kognitiv Gesunden trainingsinduzierte Verbesserungen nachweisen. In der verbalen Lernleistung (VLMT-sum) fand sich ein stärkerer Trainingseffekt bei den MCI-Patienten. Eine signifikante Korrelation zwischen BDNF-Anstieg und kognitiver Verbesserung zeigte sich im verbalen Gedächtnis jedoch nur bei kognitiv unbeeinträchtigten Teilnehmern. Eine Arbeitsgruppe konnte vergleichbar signifikante Assoziationen zwischen BDNF und Leistungen im Wortflüssigkeitstest nachweisen [167]. Diese Zusammenhänge legen nahe, dass eine deutliche kognitive Verbesserung in bestimmten Funktionsbereichen auf eine dauerhafte BDNF-Expression angewiesen ist. Die Prä-/Post-Unterschiede im Bereich der Aufmerksamkeit und des visuellen deklarativen Gedächtnisses beruhen vorwiegend auf Verbesserungen bei den MCI-Patienten. Dies könnte möglicherweise ein Kompensationsversuch für das beeinträchtigte verbale Gedächtnis sein. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Trainingseffekte auf neuropsychologische Testparameter zwischen Gesunden und Patienten ein unterschiedliches Profil aufweisen und in einem Teil der BDNF-abhängigen kognitiven Bereiche bei MCI-Patienten keine so deutlichen Verbesserungen zu verzeichnen sind wie bei Gesunden. Der Tatsache, dass MCI-Patienten dennoch auch im Bereich des deklarativen Gedächtnisses und der psychomotorischen Geschwindigkeit profitieren, müssen somit andere Mechanismen zugrunde liegen, welche im Rahmen dieser Studie nicht direkt untersucht sind und daher einen interessanten Ansatz für weiterführende Studien bieten. Der folgende Abschnitt soll Ideen für mögliche zugrundeliegende neuronale Mechanismen erläutern.

## **Das cholinerge basale Vorderhirn steigert die globale Erregbarkeit und ist beteiligt an der Gedächtnisfunktion**

Cholinerge Projektionen des Nucleus basalis Meynert (NBM) an der Basis des Frontalhirns in diffuser Verteilung zum Neokortex als Teil des aufsteigenden retikulären aktivierenden

Systems sorgen für eine Steigerung der Vigilanz und damit einhergehend für eine erhöhte Empfindlichkeit für eingehende Signale [69] und unterstützen damit kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis [168]. Die maßgebliche Beteiligung des Kerngebietes an der Gedächtnisfunktion konnte bereits in frühen Tierexperimenten nachgewiesen werden: Das Induzieren einer Läsion im NBM konnte bei Ratten die Speicherung neuer Lerninhalte selektiv beeinträchtigen [169].

Für Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ konnte in post-mortem-Studien als Korrelat zu dem kortikalen cholinergen Defizit eine geringere Neuronendichte und eine reduzierte Acetylcholinesteraseexpression im NBM nachgewiesen werden [170–172].

Hinweise auf eine frühe Beteiligung des Kerngebietes bereits im Stadium des MCI gibt es bisher wenige: Patienten mit MCI scheinen bereits ein reduziertes Volumen des NBM zu haben [173], auch konnte eine Assoziation zwischen Volumenreduktion und kognitivem Abbau bei MCI-Patienten, die ein hohes Risiko für eine Konversion in eine manifeste Alzheimerdemenz aufwiesen, nachgewiesen werden [174]. Neuropathologische Untersuchungen konnten hingegen einen signifikanten Zellverlust im NBM erst bei fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung dokumentieren [175]. Dubelaar et al. konnten eine erhöhte metabolische Aktivität in Neuronen des NBM bei Patienten mit MCI sowohl verglichen mit Gesunden als auch mit Alzheimerpatienten gemessen an der Größe des Golgi-Apparates nachweisen. Letztere hatten besonders kleine Golgi-Apparate, was auf eine besonders niedrige metabolische Aktivität hinweist [176]. Diese bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung nachgewiesene Stoffwechselsteigerung könnte Ausdruck eines Kompensationsmechanismus für nachlassende kognitive Leistungen im beginnenden Krankheitsprozess sein und möglicherweise das BDNF-Defizit funktionell ausgleichen.

Ein weiterer Hinweis darauf, dass das cholinerge Defizit bei MCI-Patienten noch gering ausgeprägt ist, ergibt sich aus der Tatsache, dass es für die Wirksamkeit einer cholinergen Medikation, wie sie standardmäßig bei manifester Alzheimerdemenz angewendet wird, auf den kognitiven Abbau oder die Progressionsrate bei MCI-Patienten bisher keine klinische Evidenz gibt [34].

Eine Abhängigkeit der Funktionsfähigkeit des Nucleus basalis Meynert von BDNF konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Fahnenstock et al. fanden zwar bei Alzheimerpatienten einen um 50% reduzierten BDNF-mRNA-Gehalt im NBM [177], jedoch ist dies möglicherweise Ausdruck einer global reduzierten BDNF-Versorgung des Gehirns. Ein kausaler Zusammenhang mit der cholinergen Dysfunktion ist jedoch nicht erwiesen. Studien, die über eine externe Zufuhr von BDNF eine Steigerung der Acetylcholinfreisetzung aus

diesen Kerngebieten oder sogar eine Neurogenese im NBM nachweisen konnten, sind soweit bekannt bisher nicht verfügbar.

Eine signifikante Verbesserung im Bereich der Aufmerksamkeit (TAP Alertness) konnte, diese Thesen stützend, in der vorliegenden Untersuchung nur bei den MCI-Patienten, jedoch nicht bei den Gesunden über den Trainingszeitraum nachgewiesen werden. Somit könnte die über cholinerge Afferenzen vermittelte Steigerung einer globalen Aufnahmefähigkeit für neue Inhalte, welche möglicherweise BDNF-unabhängig stattfindet, eine Ursache dafür sein, dass die hier untersuchten MCI-Patienten trotz fehlender BDNF-Antwort auf das Training einer Verbesserung der kognitiven Leistung in der dem Trainingsprogramm folgenden Testung erzielen konnten.

#### 4.5 Der BDNF-Val66Met-Polymorphismus und dessen Einfluss auf die Gedächtnisfunktion

Ein genetischer Polymorphismus entsteht durch Mutation in transkribierenden DNA-Segmenten, welche eine Strukturveränderung in dem betreffenden Protein nach sich zieht. Die Funktion des Proteins ist dabei intakt [69]. Im Falle des bedeutendsten Polymorphismus des BDNF liegt die Mutation auf dem Codon 66 in der Promotorregion des BDNF-Gens. Hierdurch wird die Aminosäure Valin durch Methionin ersetzt. Diese Strukturveränderung führt zu einem beeinträchtigten intrazellulären Transport und einer reduzierten neuronalen Sekretion des Neurotrophins [178]. Dies kann somit direkt einen negativen Effekt auf die Langzeitpotenzierung der Transmitterwirksamkeit haben [179,180] und dadurch zu einer Störung der neuronalen Plastizität [181] und einer kortikalen Volumenminderung des MTL [182] führen.

Diese neurophysiologischen und morphologischen Veränderungen können unter anderem über eine reduzierte Hippokampusaktivierung Beeinträchtigungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses [183,184] bedingen. Das Vorhandensein des Met-Allels scheint außerdem das Risiko für eine beschleunigte Progression von einer leichten kognitiven Störung zu einer manifesten Demenz vom Alzheimer-Typ zu erhöhen [185]. Der Zusammenhang zwischen der Alzheimer-Erkrankung und dem Met-Allel besteht nach neueren Erkenntnissen vor allem beim weiblichen Geschlecht [186]; als Suszeptibilitätsfaktor für eine Demenz vom Alzheimer-Typ generell hat sich der BDNF-Val66Met-Polymorphismus aber in bisherigen Untersuchungen nicht erwiesen [187].

Obwohl es nahe liegt, dass eine Strukturveränderung, die zu einer reduzierten Sekretion des Neurotrophins führt, auch eine verminderte Konzentration desselben im Serum mit sich bringt [188], konnten viele Studien, einschließlich unserer, keinen Zusammenhang zwischen dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus und reduzierten Serum- bzw. Plasmaspiegeln nachweisen [107,113,189,190]. Darüber hinaus fanden wir auch keine Korrelation zwischen Vorhandensein des Met-Allels und globaler kognitiver Leistung, Hippokampusvolumen oder Veränderungen des BDNF-Plasmaspiegels bzw. der Größe des Hippokampus über den Trainingszeitraum. Somit scheint der Polymorphismus den Trainingserfolg nicht zu beeinflussen.

#### 4.6 Das Hippokampusvolumen im Rahmen des Alterungsprozesses

Das Hippokampusvolumen ist vom allgemeinen altersbedingten Atrophieprozess betroffen. Es gab jedoch in der hier untersuchten MCI-Gruppe keine mesiotemporal betonte Atrophie im Vergleich zu kognitiv gesunden Probanden. Dies kann durchaus der geringen Fallzahl geschuldet sein. Steen et al. fanden heraus, dass es in einer volumetrischen Querschnittsuntersuchung mindestens 73 Probanden in jeder Gruppe bedarf, um einen Volumenunterschied von 5 % zu detektieren [97]. Diese Fallzahl steigt weiter, wenn die erwarteten Gruppenunterschiede noch geringer sind. Durch Normalisierung des hippokampalen auf das totale intrakranielle Volumen können interindividuelle Unterschiede und somit die benötigte Fallzahl zwar reduziert werden, jedoch bleibt ein Nachweis von geringen Unterschieden wie sie in unserer Studie erwartet wurden auch dann noch schwierig.

In der erweiterten Korrelationsanalyse ließ sich jedoch einen Zusammenhang des Ergebnisses der ersten MMSE-Testung mit dem Hippokampusvolumen darstellen, wobei ein niedrigerer Punktwert assoziiert war mit einem geringerem Hippokampusvolumen (siehe Kap. 3.5.1, S. 36), sodass sich dies als Assoziation zwischen klinischen Schweregrad der globalen kognitiven Beeinträchtigung und bildmorphologischen Korrelat bereits auf dem hier vorliegenden hohen Niveau der kognitiven Leistung (MMSE bei allen Probanden über 25 mit einem Mittelwert von 28 Punkten), interpretieren lässt. Einen Einfluss des BDNF-Ausgangswertes auf das Hippokampusvolumen oder den MMSE gab es nicht.

Eine Volumenabnahme des Hippokampus im Rahmen des normalen Alterungsprozesses ist bekannt und liegt bereits bei kognitiv gesunden Individuen bei etwa 1,6 % pro Jahr [191]. Ist eine leichte kognitive Beeinträchtigung evident, steigt die Atrophierate auf 2,8 % bei Patienten, die stabil bleiben, und auf 3,7 %, wenn im Verlauf eine Progression zur

Alzheimerdemenz auftritt [191]. Von einer signifikanten Hippokampusatrophie betroffen sind etwa 78 % der MCI-Patienten [192], wobei die Diskriminationsgenauigkeit zwischen MCI und Gesunden allein anhand des Hippokampusvolumens mit einer Sensitivität von nur 52-80 % eher eingeschränkt ist [193]. Somit stehen die Ergebnisse aus der Literatur nicht mit unseren Resultaten im Widerspruch, dass das Hippokampusvolumen zwar mit der kognitiven Leistung assoziiert ist, jedoch nicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen MCI und Gesunden geeignet ist. Numerisch größere Hippokampusvolumina bei den MCI-Patienten im Vergleich zu unserer gesunden Kontrollgruppe fanden wir nach Normalisierung auf die Schädelgröße nicht mehr. Eine Arbeitsgruppe verglich asymptotische mit symptomatischen Presenilin-1-Mutationsträgern und gesunden Kontrollen [194]. Sie konnte nachweisen, dass die Kortizes in temporalen und parietalen Hirnregionen von kognitiv bereits beeinträchtigten Mutationsträgern eine Volumenminderung im Vergleich zu Gesunden aufwiesen, während sich bei denjenigen Mutationsträgern, welche noch kognitiv unauffällig waren, sogar größere kortikale Volumina in den entsprechenden Regionen nachweisen ließen als bei Nicht-Mutationsträgern. Dies könnte ebenso im Sinne einer kompensatorischen Hypertrophie gedächtnisrelevanter Areale in präklinischen Stadien einer neurodegenerativen Erkrankung interpretiert werden.

Die Vergleichbarkeit der Absolutwerte für die Hippokampusvolumina zwischen verschiedenen Studien ist aufgrund der anatomischen Komplexität dieser Hirnstruktur sehr eingeschränkt. Die Definition der zur Hippokampusformation gehörigen Strukturen variiert. Die meisten Studien schlossen das funktionell eng verbundene Subikulum mit ein, weshalb auch wir uns dazu entschieden. Aber auch eine Hinzunahme des entorhinalen und perirhinalen Kortex wurde vielfach realisiert [95]. Die zytoarchitektonische Struktur unterscheidet sich darüber hinaus von den makroskopisch sichtbaren Grenzen [195]. Ist die Entscheidung über die anatomischen Strukturen gefallen, besteht die nächste Schwierigkeit darin, die Grenzen möglichst reproduzierbar einzuzichnen, auch hierfür gibt es zahlreiche Protokolle [95]. Insgesamt führt dies zu einer hohen Variationsbreite und damit zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit volumetrischer Studien verschiedener Arbeitsgruppen. Eine longitudinale Untersuchung, wie sie hier erfolgt ist, sollte dadurch jedoch nicht in ihrer Validität eingeschränkt sein, da sie aufgrund der Segmentierung durch denselben Untersucher für jeden Datensatz auf die gleiche Weise durchgeführt wurde.

## 4.7 Diskussion der ausbleibenden Trainingseffekte auf das Hippokampusvolumen

Da bereits im Stadium des Mild Cognitive Impairment relevante Hirnsubstanzminderungen in gedächtnisrelevanten Hirnregionen, wie dem mesialen Temporallappen inklusive dem Hippokampus, auftreten können [196], und diese mit dem kognitiven Abbau korrelieren [197], wäre es wünschenswert, eine therapeutische Intervention herauszuarbeiten, die die Atrophierate reduzieren kann.

Es ließen sich in unserer Studie weder für gesunde Probanden noch für kognitiv beeinträchtigte Patienten signifikante Veränderungen des Hippokampusvolumens über einen Trainingszeitraum von 12 Wochen feststellen. Es gab auch keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen MCI und gesunden Kontrollen.

Unsere Studie stellt bezüglich volumetrischer Veränderungen die erste Untersuchung dar, die ein aus motorischen und kognitiven Übungen kombiniertes Programm verwendete, sodass wir in dieser Pilotuntersuchung zunächst keine Hinweise eines so gearteten Trainings auf hirnstrukturelle Veränderungen in diesem gedächtnisrelevanten Areal feststellen konnten. Dies könnte – neben einem tatsächlich nicht vorhandenen Effekt eines derartigen Trainings auf das Hippokampusvolumen – zum einen der doch eher geringen Probandenzahl [97] und zum anderen der Kürze der Trainingsdauer von nur 12 Wochen geschuldet sein. Weiterführende Untersuchungen an größeren Fallzahlen und eine Ausweitung des Trainings auf einen längeren Zeitraum sind daher notwendig.

Zu aerob körperlich beanspruchendem oder die Koordination oder räumliche Orientierung fordernden kontrollierten Studienprotokollen gibt es zahlreiche Untersuchungen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Viele konnten eine Zunahme des Volumens oder eine Reduktion der Atrophierate des Hippokampus im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 4 bis 12 Monaten Trainingsdauer bei gesunden Teilnehmern, deren Altersstruktur der unseren etwa entsprach, nachweisen [198–201]. Einige Studien fanden wie wir jedoch ebenfalls keinen Trainingseffekt [202].

Untersuchungen, die Zusammenhänge zwischen kognitivem Training und Hippokampusvolumen evaluierten, sind seltener, erst kürzlich entstanden und konnten bisher keinen eindeutigen Effekt nachweisen. Engvig et al. fanden infolge einer kognitiven Intervention über 2 Monate eine Zunahme des Hippokampusvolumens bei gesunden Probanden, jedoch nicht, wenn bei den Probanden eine subjektive kognitive Beeinträchtigung vorlag [203]. Dies stützt die zu Beginn dieses Kapitels geäußerte

Vermutung, dass eine beginnende Beeinträchtigung der neuronalen Schaltkreise, die für die Gedächtnisformation wichtig sind, möglicherweise einen negativen Einfluss auf im Rahmen eines kognitiven Trainingsprogrammes auftretende regenerative Effekte, die sich dann in Volumenänderungen niederschlagen könnten, haben könnte. Ein Zusammenhang zu dem in unserer Studie nur bei MCI und nicht bei gesunden Probanden gezeigten Ausbleiben eines BDNF-Plasmaanstiegs als Bindeglied zu synaptischer Plastizität und somit morphologischen Veränderungen im Hippokampus ist ebenfalls denkbar (siehe Kap. 4.8, S. 60).

Andererseits konnten Elcombe et al., die kognitiv unbeeinträchtigte Menschen untersuchten, keine Assoziation zwischen Änderung des Hippokampusvolumens und kognitivem Training über 2 Monate verifizieren [204].

Insgesamt scheint eine Hippokampusvolumenzunahme abhängig zu sein von der Art des Trainings und seiner Spezifität für hippokampusassoziierte Funktionen (spatiale Koordination wirksamer als einfaches Ausdauertraining) und seiner Intensität (tägliches Training wirksamer als 1-mal wöchentliches Training).

Ursächlich verantwortlich für die Volumenänderung werden eine Erhöhung der Stoffwechsellistung in dem mehr beanspruchten Hirnareal und die damit einhergehende Zunahme der Durchblutung sowie eine Neurogenese diskutiert. Erickson et al. fanden sogar eine Assoziation zwischen Hippokampusvolumen und Serum-BDNF als Mediator der Neurogenese im Gyrus dentatus [198]. Studien an Nagetieren konnten zudem nachweisen, dass Lauftraining eine Zunahme des Hippokampusvolumens bedingen kann, indem es den altersbezogenen Atrophieprozess hemmt [205]. Pereira et al. konnten außerdem anhand der Größe und des zerebralen Blutflusses zeigen, dass die Volumenzunahme neben Mäusen auch bei humanen Individuen vor allem im Gyrus dentatus stattfindet, der einzigen hippokampalen Subregion, für die adulte Neurogenese bekannt ist. Sie zogen daraus den Schluss, dass es möglich ist, eine Neurogenese in gedächtnisrelevanten Arealen im adulten Gehirn durch körperliche Aktivität zu induzieren [206].

#### 4.8 Diskussion der Assoziation des Hippokampusvolumens zum BDNF sowie zu weiteren Einflüssen

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hippokampusvolumen und BDNF ließ sich in dieser Studie zu keinem Zeitpunkt nachweisen. Die Veränderungen im BDNF-Plasmaspiegel über den Trainingszeitraum, welche für kognitiv gesunde Probanden nachgewiesen werden konnten, hatten keinen makroskopisch messbaren Einfluss auf das Hippokampusvolumen. Ursache hierfür könnte sein, dass trotz evtl. auftretender funktioneller synaptischer

Veränderungen im Rahmen einer durch das Training möglicherweise induzierten synaptischen Plastizität, die durch BDNF vermittelt wird, die strukturellen, sich in Volumenänderungen niederschlagenden Veränderungen wie Zellproliferation und dendritisches Wachstum zu gering ausgeprägt waren, als dass sie für die Gesamtgruppe eine Signifikanz hätten erreichen können.

Eine Arbeitsgruppe hingegen konnte eine Korrelation zwischen Veränderungen des peripheren BDNF-Spiegels und Zunahme des Hippokampusvolumens bei 145 über 12 Monate aerob trainierten gesunden Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen [198], was die enge funktionelle Abhängigkeit hippokampaler Strukturen von diesem Neurotrophin unterstreicht. Allerdings verwendete diese Arbeitsgruppe, die signifikante Zusammenhänge darstellen konnte, ausschließlich physische Trainingsprotokolle, sodass der Schwerpunkt auf einem intensiveren körperlichen Training wichtig für diese Veränderungen zu sein scheint. Bei dem hier vollzogenen Training machte die physische Komponente mit etwa 25 % der Trainingszeit nur einen geringen Teil des Trainingsprogrammes aus. Zudem spielt sicher auch die geringere Probandenzahl eine Rolle.

Darüber hinaus interessierte es, ob es bestimmte Biomarker gibt, die eine Veränderung des Hippokampusvolumens über das Training prädictieren konnten. Es ist bekannt, dass Hippokampusvolumen und MMSE bei MCI- und Alzheimerpatienten miteinander korrelieren und sich Veränderungen über die Zeit gleichsinnig zueinander verhalten [207]. Eine Hippokampusatrophie geht somit mit dem Nachlassen kognitiver Fähigkeiten einher.

Wir untersuchten den Einfluss einer motorisch-kognitiven Intervention auf diesen Zusammenhang und konnten leider keine Zusammenhänge zwischen kognitiver Leistung und Hippokampusvolumenänderung feststellen.

In unterschiedlichen Studien konnte sowohl für Gesunde als auch für Alzheimerpatienten dargestellt werden, dass höhere Hippokampusvolumina mit einem höheren Ausbildungsstatus assoziiert sind [208–210]. Diesen Zusammenhang fanden wir in unserer Stichprobe ebenfalls nicht, jedoch wiesen unsere Probanden eine eher geringe Bandbreite bezüglich des Bildungsniveaus auf. Weitere Empfehlungen hinsichtlich eines gesunden Lebensstils lassen sich aus unserer Untersuchung, Bezug nehmend auf fehlende Assoziationen eines Trainingserfolgs zu Körpergewicht, sportlicher Aktivität außerhalb des Trainingsprogrammes oder regelmäßigem Fischkonsum, nicht ableiten.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie beschreibt Zusammenhänge zwischen Gedächtnisfunktion, Hippokampusvolumen und Plasmakonzentrationen des für die Gedächtnisfunktion wichtigen Neurotrophins BDNF im Rahmen eines kombinierten kognitiven und motorischen Trainingsprogrammes bei Individuen mit leichter kognitiver Störung im Vergleich zu gleichaltrigen kognitiv Gesunden.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass das Training bei allen Studienteilnehmern hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit wirksam ist und sich, trotz eines inhaltlich breitgefächerten Programmes, vor allem in temporallappenabhängigen kognitiven Funktionsbereichen, welche bei beginnender Demenz vom Alzheimer Typ als erste von Atrophie und Funktionsabbau betroffen sind, signifikante Verbesserungen einstellten. Somit stellt das Trainingsprogramm zum einen eine Möglichkeit zur therapeutischen Intervention bei bereits kognitiv beeinträchtigten Patienten dar, für die es aktuell keine wirksame medikamentöse Behandlungsoption gibt. Zum anderen bietet es die Möglichkeit einer Primärprävention gegen kognitiven Leistungsverlust bei gesunden älteren Menschen. Es lässt sich gut im klinischen Alltag, beispielsweise im Rahmen einer Gedächtnisambulanz, umsetzen.

Aus den Untersuchungen ergeben sich zudem Hinweise darauf, dass es essentiell ist, möglichst früh im Krankheitsprozess, vorzugsweise vor klinischer Manifestation einer neurodegenerativen Erkrankung, zu intervenieren. Trotz gleichen BDNF-Ausgangsniveaus der MCI- und Kontrollgruppe, fanden sich unterschiedliche BDNF-Veränderungen durch das Trainingsprogramm, wobei sich ein stetiger Anstieg der Plasmakonzentration nur bei Gesunden nachweisen ließ. Bei Patienten mit leichter kognitiver Störung lässt sich, anhand des fehlenden nachhaltigen BDNF-Anstieges über den Behandlungszeitraum, auf eine bereits beeinträchtigte BDNF-Expression im Rahmen des neurodegenerativen Prozesses schließen, der die ausreichende Rekrutierung des Neurotrophins zu verhindern scheint. Korrelationen zu verbesserten Gedächtnisleistungen fanden sich ausschließlich bei der kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollgruppe. Entsprechend profitierten Letztere vom Trainingsprogramm hinsichtlich des deklarativen verbalen Langzeitgedächtnisses, für das eine BDNF-Abhängigkeit bekannt ist, deutlicher als kognitiv beeinträchtigte Teilnehmer. Der Zusammenhang zwischen intakter BDNF-abhängiger hippocampaler Plastizität und Lernen wird hier über die signifikante Korrelation zwischen BDNF-Anstieg und Verbesserungen in den das Verbalgedächtnis betreffenden neuropsychologischen Tests, welcher nur in der Gruppe der Gesunden evident war, deutlich.

Erklärungen für die beeinträchtigte BDNF-Rekrutierung bei Patienten mit einer beginnenden neurodegenerativen Erkrankung auf molekularer Ebene bieten zum einen die Beeinträchtigung der für die Gedächtniskonsolidierung notwendigen CREB-Signalkaskade durch neurotoxisches extrazelluläres Beta-Amyloid, zum anderen auch der gestörte axonale Transport durch intrazellulär abgelagerte Neurofibrillen, welcher zu neuronaler Dysfunktion und zu einem BDNF-Defizit an Effektorzellen führt. Die bei MCI dennoch nachweisbaren neuropsychologischen Verbesserungen könnten über Kompensationsmechanismen durch cholinerge Projektionen des ebenfalls in Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis involvierten Nucleus basalis Meynert, für den es in anderen Studien Hinweise auf einen erhöhten Metabolismus bei leichter kognitiver Störung gab, erklärt werden. Passend zu dieser These ist auch die nicht ausreichende Wirksamkeit cholinergischer Medikamente in diesem Krankheitsstadium.

Als limitierend für die Interpretation der Studienergebnisse muss die geringe Probandenzahl (34 MCI, 19 Gesunde) betrachtet werden. Diese ist immer eingeschränkt, wenn ein Trainingsprogramm verwendet wird, das unter Anleitung in einer Klinik durchgeführt wird und der Trainingserfolg erwartungsgemäß umgekehrt proportional zur Größe der trainierten Einzelgruppe ist. Auch die Dauer des Trainings könnte zu gering gewesen sein, denn eine Zunahme des Hippokampusvolumens setzt voraus, dass den strukturellen Wandlungen zunächst funktionelle Veränderungen vorausgegangen sind. Zu bedenken ist auch, dass ein möglicherweise geringes trainingsinduziertes Hippokampuswachstum durch die natürliche Atrophie überdeckt worden sein könnte. Untersuchungen an größeren Probandenzahlen über einen längeren Behandlungszeitraum sind daher wünschenswert.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367:1262–70.
2. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch. Neurol*. 2004;61.
3. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2006;22:465–70.
4. Lopez-Anton R, Santabábara J, De-la-Cámara C, Gracia-García P, Lobo E, Marcos G, et al. Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatr. Scand*. 2015;131:29–39.
5. Ramlall S, Chipps J, Pillay BJ, Bhigjee AL. Mild cognitive impairment and dementia in a heterogeneous elderly population: prevalence and risk profile. *Afr. J. Psychiatry*. 2013;16.
6. de Bruijn R, Akoudad S, Cremers LG, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. Determinants, MRI Correlates, and Prognosis of Mild Cognitive Impairment: The Rotterdam Study. *J. Alzheimer's Dis*. 2014;42:239–49.
7. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005;13:633–44.
8. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *N. Engl. J. Med*. 2004;352:2239–46.
9. Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, et al. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *J. Alzheimer's Dis*. 2013;34:769–80.
10. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med*. 2004;256:240–6.
11. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs R, Morris J, Rabins P, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *JAMA*. 2001;58:1985–92.
12. Lopez OL. Classification of mild cognitive impairment in a population study. *Rev. Neurol*. 2003;37:140–4.
13. Lopez OL. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77:159–65.
14. Karas GB, Scheltens P, Rombouts S a RB, Visser PJ, Van Schijndel R a., Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2004;23:708–16.
15. Liao W, Long X, Jiang C, Diao Y, Liu X, Zheng H, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases activity of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in excised patches from hippocampal neurons. *Acad. Radiol*. 2014;21:597–604.
16. Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, Scanlon JM, Whyte EM, Dekosky ST, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch. Neurol*. 2005;62:1393–7.
17. Dukart J, Mueller K, Villringer A, Kherif F, Draganski B, Frackowiak R, et al. Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin. The Authors*; 2013;3:84–94.

18. Jacova C, Peters KR, Beattie BL, Wong E, Riddehough A, Foti D, et al. Cognitive impairment no dementia - neuropsychological and neuroimaging characterization of an amnesic subgroup. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008;25:238–47.
19. Jauhiainen AM, Pihlajamäki M, Tervo S, Niskanen E, Tanila H, Hänninen T, et al. Discriminating accuracy of medial temporal lobe volumetry and fMRI in mild cognitive impairment. *Hippocampus.* 2009;19:166–75.
20. Saykin a. J, Wishart H a., Rabin L a., Santulli RB, Flashman L a., West JD, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology.* 2006;67:834–42.
21. Stoub TR, Rogalski EJ, Leurgans S, Bennett D a., DeToledo-Morrell L. Rate of entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and mild AD: Relation to memory function. *Neurobiol. Aging. Elsevier Inc.;* 2010;31:1089–98.
22. Whitwell JL, Przybelski S a., Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130:1777–86.
23. Zhang Y, Schuff N, Camacho M, Chao LL, Fletcher TP, Yaffe K, et al. MRI markers for mild cognitive impairment: comparisons between white matter integrity and gray matter volume measurements. *PLoS One.* 2013;8:e66367.
24. Fanghängel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer. *Anatomie des Menschen.* 17th ed. Berlin: de Gruyter; 2003.
25. Leube DT, Weis S, Freymann K, Erb M, Jessen F, Heun R, et al. Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008;23:1114–8.
26. Di Paola M, Macaluso E, Carlesimo G a., Tomaiuolo F, Worsley KJ, Fadda L, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy: A voxel-based morphometry study. *J. Neurol.* 2007;254:774–81.
27. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol. Aging.* 2004;25:303–10.
28. Varon D, Barker W, Loewenstein D, Greig M, Bohorquez A, Santos I, et al. Visual rating and volumetric measurement of medial temporal atrophy in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) cohort: baseline diagnosis and the prediction of MCI outcome. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2015;30:192–200.
29. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;68:828–36.
30. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S, Kivipelto M, Hänninen T, et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: A follow-up study. *Neurobiol. Aging.* 2008;29:31–8.
31. Vos SJB, Van Rossum I a., Verhey F, Knol DL, Soininen H, Wahlund LO, et al. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology.* 2013;80:1124–32.
32. Devanand DP, Bansal R, Liu J, Hao X, Pradhaban G, Peterson BS. MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage. Elsevier Inc.;* 2012;60:1622–9.
33. Zhang H, Sachdev PS, Wen W, Kochan N a, Crawford JD, Brodaty H, et al. Gray matter atrophy patterns of mild cognitive impairment subtypes. *J. Neurol. Sci. Elsevier B.V.;* 2012;315:26–32.
34. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br. J. Psychiatry.* 2013;203:255–64.

35. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomised Trials. *PLoS Med.* 2007;4:e338.
36. Rote Liste Online. Rote List. Serv. GmbH. 2015.
37. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane database Syst. Rev.* 2003;CD003260.
38. Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.* 2008;20:57–66.
39. Rapp S, Brenes G, Marsh a P, Brenes G, Marsh a P. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment. Health.* 2002;6:5–11.
40. Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, Clare L, McCaul K, Almeida OP. The PACE Study: A Randomized Clinical Trial of Cognitive Activity Strategy Training for Older People with Mild Cognitive Impairment. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2015;23:360–72.
41. Barnes D, Yaffe K, Belfor N. Computer-based cognitive training for mild cognitive impairment: results from a pilot randomized, controlled trial. *Alzheimer Dis. ....* 2009;23:205–10.
42. Han JW, Oh K, Yoo S, Kim E, Ahn K-H, Son Y-J, et al. Development of the ubiquitous spaced retrieval-based memory advancement and rehabilitation training program. *Psychiatry Investig.* 2014;11:52–8.
43. Jean L, Simard M, Wiederkehr S, Bergeron M-E, Turgeon Y, Hudon C, et al. Efficacy of a cognitive training programme for mild cognitive impairment: results of a randomised controlled study. *Neuropsychol. Rehabil.* 2010;20:377–405.
44. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Ménard E, Gauthier S. Improvement of Episodic Memory in Persons with Mild Cognitive Impairment and Healthy Older Adults: Evidence from a Cognitive Intervention Program. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006;22:486–99.
45. Günther VK, Schäfer P, Holzner BJ, Kemmler GW. Long-term improvements in cognitive performance through computer-assisted cognitive training: A pilot study in a residential home for older people. *Aging Ment. Health.* 2003;7:200–6.
46. Olchik MR, Farina J, Steibel N, Teixeira AR, Yassuda MS. Memory training (MT) in mild cognitive impairment (MCI) generates change in cognitive performance. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2013;56:442–7.
47. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2013;8:e61483.
48. Troyer AK, Murphy KJ, Anderson ND, Moscovitch M, Craik FIM. Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *Neuropsychol. Rehabil.* 2008;18:65–88.
49. Rozzini L, Costardi D, Vicini Chilovi B, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2007;22:356–60.
50. Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, Sorg C. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009;24:163–8.
51. Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E, Ong B, Burton C, Price S, et al. Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009;80:730–6.
52. Tsolaki M, Kounti F, Agogiatou C, Poptsi E, Bakoglidou E, Zafeiropoulou M, et al. Effectiveness of nonpharmacological approaches in patients with mild cognitive impairment.

Neurodegener. Dis. 2011;8:138–45.

53. Wagner S, Kaschel R, Paulsen S, Bleichner F, Knickenberg RJ, Beutel ME. Does a cognitive-training programme improve the performance of middle-aged employees undergoing in-patient psychosomatic treatment? *Disabil. Rehabil.* 2008;30:1786–93.

54. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *J. Am. Med. Assoc.* 2006;296:2805–14.

55. Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft A J, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63:2348–53.

56. Nyberg L, Sandblom J, Jones S, Neely AS, Petersson KM, Ingvar M, et al. Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;100:13728–33.

57. Hampstead BM, Stringer AY, Stilla RF, Giddens M, Sathian K. Mnemonic strategy training partially restores hippocampal activity in patients with mild cognitive impairment. *Hippocampus.* 2012;22:1652–8.

58. Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S GJ. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. *J Alzheimers Dis.* 2011;26:349–57.

59. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology.* 2007;21:458–69.

60. Nagamatsu L, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. The effects of exercise on memory performance in older adults with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. *J. Aging Res.* 2013;86:1893.

61. Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, et al. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol. Psychiatry.* 2015;20:585–93.

62. Wei XH, Ji LL. Effect of handball training on cognitive ability in elderly with mild cognitive impairment. *Neurosci. Lett.* 2014;566:98–101.

63. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, Bherer L, Peterson MS, Scalf PE, et al. Training-Induced Functional Activation Changes in Dual-Task Processing: An fMRI Study. *Cereb. Cortex.* 2006;17:192–204.

64. Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem. Soc. Trans.* 2007;35:424–7.

65. Giehl KM, Röhrig S, Bonatz H, Gutjahr M, Leiner B, Bartke I, et al. Endogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 antagonistically regulate survival of axotomized corticospinal neurons in vivo. *J. Neurosci.* 2001;21:3492–502.

66. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of BDNF signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2010;9:224–37.

67. Kang HJ, Schuman EM. Neurotrophin-induced modulation of synaptic transmission in the adult hippocampus. *J. Physiol. (Paris).* 1995;89:11–22.

68. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.* 2005;76:99–125.

69. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science.* 4th ed. McGraw-Hill; 2000.

70. Lim YY, Villemagne VL, Laws SM, Ames D, Pietrzak RH, Ellis KA, et al. Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer's disease: A preliminary study. *PLoS One.* 2014;9:10–4.

71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189–98.
72. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology.* 1999;52:231–8.
73. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1986;1:135–40.
74. Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D, Gron G, Riepe MW. Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005;20:278–85.
75. Cacho J, Benito-León J, García-García R, Fernández-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *J. Alzheimer's Dis.* 2010;22:889–96.
76. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2000;15:548–61.
77. Umidi S, Tremarchi PD, Corsi M, Luzzati C, Annoni G. Clock drawing test (CDT) in screening of mild cognitive impairment (MCI). *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2009;1:227–9.
78. Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. Introduction to linear regression analysis. 5th ed. John Wiley & Sons; 2012.
79. Bürger C, Keller F, Kühner C, Hauzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-inventars (BDI- II). *Nervenarzt.* 2007;78:651–6.
80. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. 2001.
81. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Gedächtnistest – revidierte Fassung (WMS-R). 2000.
82. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol. (Geneve).* 1941;28:215–85.
83. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
84. Oswald WD, Fleischmann UM. Nürnberger Altersinventar (NAI). 3rd ed. Hogrefe; 1986.
85. Reitan RM. The relationship of the Trail Making Test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* 1955;19:393–4.
86. Baumann H, Leye M. Psychomotorisches Training. Ein Programm für Senioren. 1st ed. Göttingen: Hogrefe; 1995.
87. Oswald WD. Gedächtnistraining: Ein Programm für Seniorengruppen. Göttingen: Hogrefe; 1998.
88. Klein AB, Williamson R, Santini M a., Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14:347–53.
89. Pan W, Banks W a, Fasold MB, Bluth J, Kastin a J. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37:1553–61.
90. Begliomini S, Lenzi E, Ninni F, Casarosa E, Merlini S, Pluchino N, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *J. Endocrinol.* 2008;197:429–35.
91. Piccinni A, Marazziti D, Del Debbio A, Bianchi C, Roncaglia I, Mannari C, et al. Diurnal variation of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: an analysis of sex differences. *Chronobiol. Int.* 2008;25:819–26.
92. Ziegenhorn A a., Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung H-D, Anders D, et al. Serum neurotrophins—A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol. Aging.* 2007;28:1436–45.

93. Hsu Y-Y, Schuff N, Du A-T, Mark K, Zhu X, Hardin D, et al. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2002;16:305–10.
94. Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain.* 2nd ed. Waltham: Academic Press; 2003.
95. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga a W, Narr KL. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage.* Elsevier Inc.; 2009;47:1185–95.
96. Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: Implications for longitudinal quantitative mr imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2001;22:1483–9.
97. Steen RG, Hamer RM, Lieberman J a. Measuring Brain Volume by MR Imaging: Impact of Measurement Precision and Natural Variation on Sample Size Requirements. *Am. J. Neuroradiol.* 2007;28:1119–25.
98. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data.* 12th ed. Springer; 2000.
99. Bernal-Rusiel JL, Greve DN, Reuter M, Fischl B, Sabuncu MR. Statistical Analysis of Longitudinal Neuroimage Data with Linear Mixed Effects Models. *Neuroimage.* 2014;66C:249–60.
100. Fenske N. *Flexible Longitudinaldaten-Regression mit Anwendungen auf Adipositas* Diplomarbeit in Statistik. 2008;
101. Thompson WK, Hallmayer J, O'Hara R. Design Considerations for Characterizing Psychiatric Trajectories Across the Lifespan: Application to Effects of APOE-ε4 on Cerebral Cortical Thickness in Alzheimer's Disease. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168:894–903.
102. Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S. n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Curr. Med. Chem.* 2013;20:2953–63.
103. Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog. Lipid Res.* Elsevier Ltd; 2014;53:1–17.
104. Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka T a., Kivipelto M, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA Study. *Neurobiol. Learn. Mem.* Elsevier Inc.; 2008;90:596–603.
105. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H, Bilgiç B, Lohman E, Araz ÖS, et al. BDNF, TNFα, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J. Alzheimer's Dis.* 2013;37:185–95.
106. Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2008;21:166–70.
107. Yu H, Zhang Z, Shi Y, Bai F, Xie C, Qian Y, et al. Association study of the decreased serum BDNF concentrations in amnesic mild cognitive impairment and the Val66Met polymorphism in Chinese Han. *J. Clin. Psychiatry.* 2008;69:1104–11.
108. Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2005;93:1412–21.
109. Angelucci F, Spalletta G, di Iulio F, Ciarabella A, Salani F, Colantoni L, et al. Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels. *Curr. Alzheimer Res.* 2010;7:15–20.
110. Durany N, Michel T, Kurt J, Cruz-Sánchez FF, Cervás-Navarro J, Riederer P. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. *Int. J.*

Dev. Neurosci. 2000;18:807–13.

111. O'Bryant SE, Hobson VL, Hall JR, Barber RC, Zhang S, Johnson L, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are specifically associated with memory performance among Alzheimer's disease cases. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2011;31:31–6.

112. Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS One.* 2010;5:e10099.

113. Terracciano A, Martin B, Ansari D, Tanaka T, Ferrucci L, Maudsley S, et al. Plasma BDNF Concentration, Val66Met Genetic Variant, and Depression-Related Personality Traits. *Genes Brain Behav.* 2011;9:512–8.

114. Laske C, Stellos K, Hoffmann N, Stransky E, Straten G, Eschweiler GW, et al. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14:399–404.

115. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. A Large, Cross-Sectional Observational Study of Serum BDNF, Cognitive Function, and Mild Cognitive Impairment in the Elderly. *Front. Aging Neurosci.* 2014;6:1–9.

116. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997;49:71–81.

117. Michalski B, Fahnstock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2003;111:148–54.

118. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.* 2002;328:261–4.

119. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V., Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp. Physiol.* 2009;94:1062–9.

120. Baker LDL, Frank L. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: a controlled trial. *Arch. Neurol.* 2012;67:71–9.

121. Merhi ZO, Minkoff H, Lambert-Messerlian GM, Macura J, Feldman J, Seifer DB. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women after bariatric surgery: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2009;91:1544–8.

122. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur. J. Neurosci.* 2002;16:1107–16.

123. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 2007;39:728–34.

124. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, Warmington S a., O'Mara SM, Kelly ÁM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol. Behav.* 2011;104:934–41.

125. Rojas Vega S, Strüder HK, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res.* 2006;1121:59–65.

126. Skriver K, Roig M, Lundbye-Jensen J, Pingel J, Helge JW, Kiens B, et al. Acute exercise improves motor memory: Exploring potential biomarkers. *Neurobiol. Learn. Mem.* Elsevier Inc.; 2014;116:46–58.

127. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007;87:597–609.

128. Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci. Lett.*

2008;431:62–5.

129. Cuppinf R, Sartini S, Agostini D, Guescini M, Ambrogini P, Betti M, et al. BDNF expression in rat skeletal muscle after acute or repeated exercise. *Arch. Ital. Biol.* 2007. p. 99–110.
130. Jimenez-Maldonado A, Cerna-Cortes J, Castro-Rodriguez EM, Montero SA, Muniz J, Rodriguez-Hernandez A, et al. Effects of moderate- and high-intensity chronic exercise on bdnf expression in fast and slow muscles. *Muscle Nerve.* 2015;Epub ahead.
131. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky a, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron.* 1997;19:1031–47.
132. Finkbeiner S. Calcium regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000;57:394–401.
133. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 1998;21:127–48.
134. Segal RA, Greenberg ME. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Ann. Rev. Neurosci.* 1996;19:463–89.
135. Jovanovic JN, Czernik a J, Fienberg a a, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat. Neurosci.* 2000;3:323–9.
136. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2:24–32.
137. Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;110:285–93.
138. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Horm. Metab. Res.* 2009;41:250–4.
139. Vaughan S, Wallis M, Polit D, Steele M, Shum D, Morris N. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2014;43:623–9.
140. Chan KL, Tong KY, Yip SP. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci. Lett.* 2008;447:124–8.
141. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Attwood Z, Tucker B a., Mearow KM, et al. Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain Res.* 2007;1150:207–16.
142. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;358:961–7.
143. Wu C-W, Chang Y-T, Yu L, Chen H, Jen CJ, Wu S-Y, et al. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *J. Appl. Physiol.* 2008;105:1585–94.
144. Coelho FG, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda A V, Camarini R, et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2014;39:401–8.
145. Nascimento CM, Pereira JR, de Andrade LP, Garuffi M, Talib LL, Forlenza O V, et al. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. *Curr. Alzheimer Res.* 2014;11:799–805.
146. Cho JY, Um HS, Kang EB, Cho IH, Kim CH, Cho JS, et al. The combination of exercise training and  $\alpha$ -lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPSw-transgenic mice. *Int. J. Mol. Med.* 2010;25:223–346.

147. Um H-S, Kang E-B, Koo J-H, Kim H-T, Jin-Lee, Kim E-J, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Res.* Elsevier Ireland Ltd and Japan Neuroscience Society; 2011;69:161–73.
148. Liu H-L, Zhao G, Cai K, Zhao H, Shi L. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. *Behav. Brain Res.* Elsevier B.V.; 2011;218:308–14.
149. Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, Blankenship A, Overall R, Staufenbiel M, et al. Cognitive and Physical Activity Differently Modulate Disease Progression in the Amyloid Precursor Protein (APP)-23 Model of Alzheimer's Disease. *Biol. Psychiatry.* 2006;60:1314–23.
150. Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry.* Elsevier Inc.; 2009;66:549–53.
151. Langdon KD, Corbett D. Improved Working Memory Following Novel Combinations of Physical and Cognitive Activity. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012;26:523–32.
152. Park SS, Stranahan a M, Chadwick W, Zhou Y, Wang L, Martin B, et al. Cortical gene transcription response patterns to water maze training in aged mice. *BMC Neurosci.* 2011;12:63.
153. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci.* 2004;20:2580–90.
154. Nakajo Y, Miyamoto S, Nakano Y, Xue JH, Hori T, Yanamoto H. Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res.* Elsevier B.V.; 2008;1241:103–9.
155. Kandel ER. The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. *Science (80- ).* 2001;294:1030–8.
156. Levine ES, Kolb JE. Brain-derived neurotrophic factor increases activity of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in excised patches from hippocampal neurons. *J. Neurosci. Res.* 2000;62:357–62.
157. Soderling TR. CaM-kinases: modulators of synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000;10:375–80.
158. Augustine GJ. How does calcium trigger neurotransmitter release? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001;11:320–6.
159. Pozzo-Miller LD, Gottschalk W, Zhang L, McDermott K, Du J, Gopalakrishnan R, et al. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J. Neurosci.* 1999;19:4972–83.
160. Corbit KC, Foster DA, R RM. Protein kinase Cdelta mediates neurogenic but not mitogenic activation of mitogen-activated protein kinase in neuronal cells. *Mol. Cell. Biol.* 1999;19:4209–18.
161. Alberini CM. Transcription Factors in Long-Term Memory and Synaptic Plasticity. *Physiol. Rev.* 2014;89:1–46.
162. Saura C a. CREB-Regulated Transcription Coactivator 1-Dependent Transcription in Alzheimer's Disease Mice. *Neurodegener. Dis.* 2012;10:250–2.
163. Pugazhenti S, Wang M, Pham S, Sze C-I, Eckman CB. Downregulation of CREB expression in Alzheimer's brain and in A $\beta$ -treated rat hippocampal neurons. *Mol. Neurodegener.* BioMed Central Ltd; 2011;6:60.
164. Caccamo A, Maldonado M a, Bokov AF, Majumder S, Oddo S. CBP gene transfer increases BDNF levels and ameliorates learning and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107:22687–92.
165. Yamamoto-Sasaki M, Ozawa H, Saito T, Rösler M, Riederer P. Impaired

phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein in the hippocampus of dementia of the Alzheimer type. *Brain Res.* 1999;824:300–3.

166. Walker MP, LaFerla FM, Oddo SS, Brewer GJ. Reversible epigenetic histone modifications and Bdnf expression in neurons with aging and from a mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Omaha)*. 2013;35:519–31.

167. Dias V V, Brissos S, Frey BN, Andrezza AC, Cardoso C, Kapczinski F. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11:663–71.

168. Sarter M, Bruno JP, Givens B, Moore H, McGaughy J, McMahon K. Neuronal mechanisms mediating drug-induced cognition enhancement: Cognitive activity as a necessary intervening variable. *Cogn. Brain Res.* 1996;3:329–43.

169. Bartus RT, Flicker C, Dean RL, Pontecorvo M, Figueiredo JC, Fisher SK. Selective memory loss following nucleus basalis lesions: long term behavioral recovery despite persistent cholinergic deficiencies. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985;23:125–35.

170. Strada O, Vyas S, Hirsch EC, Ruberg M, Brice a, Agid Y, et al. Decreased choline acetyltransferase mRNA expression in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer disease: an in situ hybridization study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1992;89:9549–53.

171. Whitehouse PJ, Price DL, Clark a W, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol.* 1981;10:122–6.

172. Tagliavini F, Pilleri G. Neuronal counts in basal nucleus of Meynert in Alzheimer disease and in simple senile dementia. *Lancet.* 1983;1:469–70.

173. Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L, Grothe M, Cantero JL, Reiser MF, et al. The cholinergic system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an in vivo MRI and DTI study. *Hum. Brain Mapp.* 2011;32:1349–62.

174. Grothe M, Zaborszky L, Atienza M, Gil-Neciga E, Rodriguez-Romero R, Teipel SJ, et al. Reduction of basal forebrain cholinergic system parallels cognitive impairment in patients at high risk of developing alzheimer's disease. *Cereb. Cortex.* 2010;20:1685–95.

175. Doucette R, Fisman M, Hachinski VC, H M. Cell loss from the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 1986;13:435–40.

176. Dubelaar EJJ, Mufson EJ, ter Meulen WG, Van Heerikhuizen JJ, Verwer RWH, Swaab DF. Increased metabolic activity in nucleus basalis of Meynert neurons in elderly individuals with mild cognitive impairment as indicated by the size of the Golgi apparatus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006;65:257–66.

177. Fahnstock M, Garzon D, Holsinger RM, Michalski B. Neurotrophic factors and Alzheimer's disease: are we focusing on the wrong molecule. *J. Neural Transm. Suppl.* 2002;241–52.

178. Laske C, Eschweiler GW. Brain-derived neurotrophic factor. *Nervenarzt.* 2006;77:523–37.

179. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112:257–69.

180. Ninan I, Bath KG, Dagar K, Perez-Castro R, Plummer MR, Lee FS, et al. The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2010;30:8866–70.

181. Antal A, Chaieb L, Moliadze V, Monte-Silva K, Poreisz C, Thirugnanasambandam N, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul. Elsevier Inc;* 2010;3:230–7.

182. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al.

- The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology. *J. Neurosci.* 2004;24:10099–102.
183. Beste C, Schneider D, Eppelen JT, Arning L. The functional BDNF Val66Met polymorphism affects functions of pre-attentive visual sensory memory processes. *Neuropharmacology.* Elsevier Ltd; 2011;60:467–71.
184. Cathomas F, Vogler C, Euler-Sigmund JC, de Quervain DJ-F, Papassotiropoulos A. Fine-mapping of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene supports an association of the Val66Met polymorphism with episodic memory. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010;13:975–80.
185. Forlenza O V, Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, Talib LL, Mendonça VA, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World J. Biological Psychiatry.* 2010;11:774–80.
186. Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, et al. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2010;153B:235–42.
187. Nacmias B, Piccini C, Bagnoli S, Tedde A, Cellini E, Bracco L, et al. Brain-derived neurotrophic factor, apolipoprotein E genetic variants and cognitive performance in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2004;367:379–83.
188. Bhang S, Ahn JH, Choi SW. Brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene-linked promoter region genes alter serum levels of brain-derived neurotrophic factor in humans. *J. Affect. Disord. Elsevier B.V.;* 2011;128:299–304.
189. Zhou Z, Lu T, Xu G, Yue X, Zhu W, Ma M, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism. *Clin. Chemistry Lab. Med.* 2011;49:185–9.
190. Yu H, Zhang Z, Shi YM, Bai F, Qian Y, Yuan YG, et al. Cognitive function, serum BDNF levels and BDNF gene Val66Met polymorphism in amnesic mild cognitive impairment. *J. Cent. South Univ. Med. Sci.* 2008;33:321–5.
191. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;51:993–9.
192. De Leon MJ, George EA, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. ... *Aging.* 1997;18:1–11.
193. Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia.* 2008;46:1597–612.
194. Sala-Llonch R, Lladó A, Fortea J, Bosch B, Antonell A, Balasa M, et al. Evolving brain structural changes in PSEN1 mutation carriers. *Neurobiol. Aging. Elsevier Inc;* 2015;36:1261–70.
195. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat. Embryol. (Berl).* 2005;210:343–52.
196. Younes L, Albert M, Miller MI. Inferring changepoint times of medial temporal lobe morphometric change in preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage. Clin. Elsevier B.V.;* 2014;5:178–87.
197. Yavuz BB, Ariogul S, Cankurtaran M, Oguz KK, Halil M, Dagli N, et al. Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int. Psychogeriatrics.* 2007;19:767–77.
198. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011;108:3017–22.

199. Lövdén M, Schaefer S, Noack H, Bodammer NC, Kühn S, Heinze H-J, et al. Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiol. Aging*. Elsevier Inc.; 2012;33:620.e9–620.e22.
200. Niemann C, Godde B, Voelcker-Rehage C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front. Aging Neurosci*. 2014;6:1–24.
201. Woollett K, Maguire E a. Acquiring “the knowledge” of London’s layout drives structural brain changes. *Curr. Biol*. Elsevier Ltd; 2011;21:2109–14.
202. Scheewe TW, van Haren NEM, Sarkisyan G, Schnack HG, Brouwer RM, de Glinck M, et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013;23:675–85.
203. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Skaane N V, Dale AM, Holland D, et al. Effects of cognitive training on gray matter volumes in memory clinic patients with subjective memory impairment. *J. Alzheimer’s Dis*. 2014;41:779–91.
204. Elcombe EL, Lagopoulos J, Mowszowski L, Diamond K, Paradise M, Hickie IB, et al. Clinical and Cognitive Correlates of Structural Hippocampal Change in “At-Risk” Older Adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2013;27:67–76.
205. Fuss J, Biedermann S V, Falfán-Melgoza C, Auer MK, Zheng L, Steinle J, et al. Exercise boosts hippocampal volume by preventing early age-related gray matter loss. *Hippocampus*. 2014;24:131–4.
206. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov A a, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2007;104:5638–43.
207. Peng GP, Feng Z, He FP, Chen ZQ, Liu XY, Liu P, et al. Correlation of Hippocampal Volume and Cognitive Performances in Patients with Either Mild Cognitive Impairment or Alzheimer’s disease. *CNS Neurosci. Ther*. 2015;21:15–22.
208. Jiang J, Sachdev P, Lipnicki DM, Zhang H, Liu T, Zhu W, et al. A longitudinal study of brain atrophy over two years in community-dwelling older individuals. *Neuroimage*. Elsevier Inc.; 2014;86:203–11.
209. Noble KG, Grieve SM, Korgaonkar MS, Engelhardt LE, Griffith EY, Williams LM, et al. Hippocampal volume varies with educational attainment across the life-span. *Front. Hum. Neurosci*. 2012;6:1–10.
210. Shpanskaya KS, Choudhury KR, Hostage CJ, Murphy KR, Petrella JR, Doraiswamy PM, et al. Educational attainment and hippocampal atrophy in the Alzheimer’s disease neuroimaging initiative cohort. *J. Neuroradiol*. 2014;41:350–7.

# 7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

## Tabellen

Tabelle 1:	Ablauf der einzelnen Trainingsstunden .....	14
Tabelle 2:	Demographische Parameter .....	24
Tabelle 3:	REML-Analyse Haupt- und Interaktionseffekte Diagnose x Zeitpunkt..	28
Tabelle 4:	Korrelationskoeffizient r und zugehörige p-Werte für die Korrelation der Ausgangs-BDNF-Plasmaspiegel bzw. für die BDNF-Anstiege über den Trainingszeitraum und demographische Parameter, Lebensstilfaktoren und Biomarker .....	31
Tabelle 5:	Vergleich der Volumina des linken und rechten Hippokampus [ $\mu$ l] in den unterschiedlichen Gruppen zum Zeitpunkt T1 .....	32
Tabelle 6:	REML-Analyse Haupt und Interaktionseffekte des Trainings auf das normalisierte Hippokampusvolumen der MCI-Patienten .....	34
Tabelle 7:	REML-Analyse Gruppenvergleich MCI und Gesunde bezüglich des normalisierten Hippokampusvolumens über den Trainingszeitpunkt .....	35
Tabelle 8:	Übersicht über die Multiple Regressionsanalyse mit dem normalisierten Hippokampusvolumen zu T1 als abhängige Variable, dem Regressionskoeffizienten sowie dem erklärenden Anteil jedes Parameters an der Gesamtvarianz der abhängigen Variable .....	36
Tabelle 9:	Pearson's Korrelationskoeffizient – Zusammenhang bestimmter Biomarkern mit der Hippokampusvolumendifferenz über das Training .....	38

## Abbildungen

Abbildung 1:	Hippokampusformation und Gyrus parahippocampalis .....	3
Abbildung 2:	Übersicht über Messzeitpunkte und Trainingsablauf .....	12
Abbildung 3:	Segmentierung des Hippokampus anhand der koronaren Schnittbilder .....	21
Abbildung 4:	Dichteverteilung der BDNF-Messwerte .....	26
Abbildung 5:	Verteilung der BDNF-Werte nach Logarithmierung .....	27
Abbildung 6:	Darstellung des signifikanten Interaktionseffekts Diagnose x Zeitpunkt.....	28
Abbildung 7:	BDNF-Plasmaspiegelveränderungen über den Gesamtzeitraum bei den Trainierten.....	29

Abbildung 8:	Kurzfristige Trainingseffekte auf BDNF: Dreifachinteraktion zwischen Status (MCI oder Kontrolle), Zeitpunkt (vor oder nach Einzeltraining) und Trainingswoche .....	30
Abbildung 9:	Interaktionsdiagramm zum Effekt des Trainings auf das Hippokampusvolumen bei Patienten mit MCI .....	34
Abbildung 10:	Interaktionsdiagramm Hippokampusvolumen in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und kognitivem Status .....	35
Abbildung 11:	Hippokampusvolumen in Abhängigkeit vom MMSE .....	37

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Auswirkungen eines motorisch-kognitiven Trainings  
auf den BDNF-Plasmaspiegel und das Hippokampusvolumen  
bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment und gesunden Probanden

in der

Klinik für Neurologie  
Medizinische Fakultät  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch

Dr. med. Daniel Bittner und  
Prof. Dr. med. N. Müller

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 26.05.2016

J. Hausmann

## Anlagen

### Anlage 10: Übersicht über Studien mit Verwendung eines kognitiven oder kombiniert kognitiv-motorischen Trainings bei MCI-Patienten

Studie	Design	Anzahl MCI	Dauer der Intervention	Art der trainierten Parameter	Verwendete Tests
Rapp et al. Aging and Mental Health 2002	RCT (Behandlung vs. Keine Behandlung)	18 (9/9)	6 Wochen/ 6 TE	Kognitiv-behavioral (Aufklärung, Entspannungstechn., Gedächtnis, kognit. Restrukturierung)	Wortlisten/ Story Paragraph/ Namen+Gesichter sowie Fragebögen zu Gedächtnis
Gunther et al. Aging and Mental Health 2003	NRCT	19 MCI	14 Wochen/ 14 TE	Computerisiertes kognitives Training	NAI, CVLT
Olazaran et al. Neurology 2004	RCT (psy.-soz. Support + Intervention vs. psy.-soz. Support allein)	12 (8/4) MCI	1 Jahr/ 103 TE	kognitives und motorisches Training	ADAS-cog, MMSE, GDS
Belleville et al. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2006	RCT (Warteliste)	28 (20/8) MCI	8 Wochen/ 8 TE	Kognitives Training (Gedächtnisstrategien, u. a.)	Episodisches Gedächtnis
Rozzini et al. International Journal of Geriatric Psychiatry 2007	RCT (kogn. Training + ChEI vs. ChEI allein vs. Keine Behandlung)	59 (15/22/22) MCI	12 Wochen/ 72 TE	Kognitives Training + ChEI	MMSE, Story Paragraph, Wortflüssigkeit, Raven's Coloured Matrices, Rey Figur
Troyer et al. Neuropsychological Rehabilitation 2008	RCT (Warteliste)	50 (24/26) aMCI	25 Wochen/ 10 TE á 120 min	Gedächtnistraining und ADL-Training	Wortlisten, Zahlenspanne, Gedächtnisstrategien, MMQ, Lifestyle-Fragebögen
Wagner et al. Disability and Rehabilitation 2008	RCT (Behandlung vs. keine Behandlung)	73 (33/40) MCI	7 TE á 90 min	Gedächtnisstrategien und Alltagsanwendung	Appointment test, Logical memory, Gedächtnisfragebögen

Kurz et al. International Journal of Geriatric Psychiatry 2009	RCT (Warteliste)	30 (18/12) MCI	4 Wochen	Kognitive Rehabilitation, motorisches Training	Verbales/ non- verbales episodisches Gedächtnis, ADL, Stimmung
Barnes et al. Alzheimer Disease and Associated Disorders 2009	RCT (Behandlung vs. Plazebo)	47 (22/25) MCI	6 Wochen/ 30 TE á 100 min	Computer- basiertes Training von Geschwindigkeit/ Genauigkeit	RBANS, CVLT, BNT, TMT
Kinsella et al. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2009	RCT (Warteliste)	44 (22/22) MCI	5 Wochen/ 5 TE á 90 min	Gedächtnisstr ategien, Alltagsbewältig ung	MMQ, Strategy Knowledge Repertoire
Jean et al. Neuropsycholog ical Rehabilitation 2010	RCT (Behandlung vs. alternat. Behandlung)	22 (11/11) MCI	3 Wochen/ 6 TE á 45 min	Gesichter/Nam en-Zuordnung	Gesicht/Name, MMSE, CVLT, DRS, RBMT, Fragebögen zur Selbsteinschätzung
Tsolaki et al. Neurodegenerat ive Diseases 2011	RCT (Warteliste)	176 (104/72) MCI	20 Wochen/ 60 TE á 90 min	Gedächtnis, Aufmerksamke it, Exekutivfunkti on	MMSE, MoCA, Rey, Functional Rating Scale of Symptoms of Dementia
Olchik et al. Archives of Gerontology and Geriatry 2013	RCT (Gedächtnisstrain ing + Schulung vs. Schulung allein vs. keine Behandlung)	112 (47 MCI, 65 Gesunde)	8 TE	Gedächtnisstr ategien, Aufmerksamke it, Exekutivfunkti on + Schulung	Kogn. Testbatterie
Suzuki et al. Plos One 2013	RCT (Behandlung vs. Plazebo)	100 (50/50) MCI	6 Monate/ 40 TE	Motorisches Training und duale Tasks	MMSE, ADAS-cog, MRT
Gonzales-Palau et al. Aging and Mental Health 2014	NRCT	50 MCI + Gesunde	12 Wochen/ 36 TE	Computer- basiertes motorisches und kognitives Training	Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Depressionsskala
Vidovic et al. American Journal of Geriatric Psychiatry 2014	RCT (Behandlung vs. Plazebo)	160 MCI	5 Wochen/ 10 TE	Gruppentrainin g kognitive Aktivierung und Strategien	CAMCOG-R, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Lebensqualität, Stimmung

ADAS – Alzheimer Disease Assensment Score; ADL – Aktivitäten des täglichen Lebens; BNT – Boston Naming Test; CAMCOG-R – Cambridge Cognitive Examination-Revised; CERAD – Consortium to establish a registry for Alzheimer’s Disease; ChEI – Cholinesterasehemmer; CVLT – California Verbal Learning Test, DRS – Dementia Rating Scale; MMSE – Mini Mental Status Test; MMQ – Multifactorial Memory Questionnaire; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; NAI – Nürnberger Altersinventar; NRCT – nicht-randomisiert/kontrolliertes Design; RBANS – Repeatable Battery for Assessment of Cognitive Status; RBMT – Rivermead Behavioral Memory Test; RCT – randomisiert/kontrolliertes Design; TE – Trainingseinheiten; TMT – Trail Making Test; WLMT – Word List Memory Test

## Anlage 2: Themen des kognitiven Trainingsprogramms Woche 1-12

### 1 Einführung & Aufmerksamkeit/ Konzentration:

Theorie: Zustandsformen der Konzentration; positive und negative Einflüsse auf die Konzentrationsleistung

Praxis: Kippfiguren; geteilte Aufmerksamkeit (Text mit Störgeräuschen); Ausstreichen von „L“ (nach Wurzer 1989); Farb-Wort-Test und Labyrinth-Test (nach Fleischmann & Oswald 1990)

### 2 Einführung in das Gedächtnismodell & Informationsverarbeitung:

Theorie: Aufbau des Gedächtnisses mit sensorischen Speicher, Kurzzeit- und Langzeitspeicher

Praxis: Verborgene Wörter u. deren Abfrage aus dem KZG sowie Zusammenhänge erkennen (beides nach Gräßel 1989); Sätze mit „M“ bilden (nach Klampfl-Lehmann 1989); Muster erkennen u. Codes merken (nach Farmitalia Carlo Erba GmbH); „ER“ aus Brief ausstreichen u. Inhalt merken (nach SIMA 1993)

### 3 Kurzzeitgedächtnis

Theorie: Funktionsweise des KZG; Beibringen der Strategien Memorieren, Organisieren, Elaborieren zur Übertragung von Informationen vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis

Praxis: Einkaufskorb – Gegenstände einprägen (nach Fleischmann 1983); Zahlengruppen einprägen (nach Gräßel 1989); Geschichtentechnik (nach Klampfl-Lehmann 1989); Autobahnschild einprägen (nach SIMA 1993); Verborgene Wörter

### 4 Langzeitgedächtnis & Abrufstrategien I

Theorie: Funktionsweise des LZG; Vorstellen der Abrufstrategien Alphabetisieren, Kategorisieren, Phonetisches Abrufen, Episodisches Abrufen, Rhythmisieren

Praxis: Übungen zu o. g. Strategien (nach Schwank, Seidel & Tormin 1986)

### 5 Exekutivfunktion

Theorie: Begriffserklärung mit klinischen Beispielen

Praxis: Planungsaufgaben für zeitlichen Ablauf bestimmter Termine (nach Müller, Harth & Klaue 2008)

### 6 Mnemostrategien, Namen

Theorie: Vergleich junges und alterndes Gehirn

Praxis: Vorstellen und Einüben der Strategien für den Abruf von Namen: Assoziationen bilden zwischen Namen und Person (nach Klampfl-Lehmann 1989), Bilder einprägen

### 7 Mnemostrategien, Zahlen

Theorie: Wiederholung der Strategie des Rhythmisierens, Erweiterung um zwei Strategien: Parallelen zu persönlich oder historisch bedeutsamen Zahlen bzw. mathematische Besonderheiten finden

Praxis: Zahlengruppen einprägen anhand des Rhythmisierens, des Findens von Parallelen und von mathematischen Besonderheiten (nach Schwank, Seidel & Tormin 1986); Verborgene Zahlen; Zahlenwörter im Text finden und Inhalt merken; Spätabruf von Zahlenreihen

### 8 Audiovisuelles Gedächtnistraining

Theorie & Praxis: Bearbeitung eines Zeitungsartikels zum besseren Behalten aktueller Nachrichten unter Nutzung verschiedener Sinneskanäle: Lesen, Notizen, Diskussion, Silbenrätsel, „RE“ ausstreichen (nach Technow & Bodenbug 1991)

## 9 Abrufstrategien II

Theorie: Abruf aus dem LZG; Wiederholung der Strategien aus Thema 4

Praxis: Übungen zu o. g. Strategien; Bilder einprägen

## 10 Automatisieren von Handlungen

Theorie: Erklärung des Nutzens und der Hintergründe des Automatisierens von Handlungen (nach Schwank, Seidel & Tormin 1986)

Praxis: Erarbeitung einfacher Regeln, damit alltägliche Kleinigkeiten, die oft vergessen werden, besser behalten werden

## 11 Externe Gedächtnishilfen

Theorie: Erklärung der Notwendigkeit externer Gedächtnishilfen

Praxis: Erarbeitung von Checklisten für die Durchführung komplexer alltäglicher Handlungen; Schüttelwörter Grillparty (nach Klampfl-Lehmann) u. Lernen der 20 Begriffe; Spiegelbildlich denken (nach Fischer & Lehl 1992); Bilder einprägen

## 12 Visuelle Gedächtnishilfen

Theorie: Erlernen der Locitechnik (nach Metzsig & Schuster 1982) und der Nutzung der Gedächtnistafel (nach Fiedler & Thorn)

Praxis: Übung o. g. Techniken; Kuckucksei (nach Fischer & Lehl 1992); Versteckte Maler (nach Rigling 1993)

**Anlage 3: Tabellarische Übersicht der Ausgangswerte der Neuropsychologischen Testung für Gesunde und MCI**

Test	Gesunde	MCI	p-Wert
VLMT SD (max. 15)	10,9	8,9	0,014
VLMT LD (max. 15)	11,3	8,6	0,002
VLMT sum (max. 75)	54,7	45,9	<0,001
ROCF Abzeichnen (max. 36)	34,9	33,6	0,025
ROCF unmittelbarer Abruf (max. 36)	19,6	16,8	0,115
ROCF verzögerter Abruf (max. 36)	20,2	17,4	0,060
Zahlenspanne vorwärts	6,5	6,2	0,253
Zahlenspanne rückwärts	4,9	4,4	0,142
Nürnberger Altersinventar Zahlenverbindungstest	- 23,2	22,7	0,820
Boston Naming Test (max. 30)	29,0	28,1	0,074
TMT-A	38,8	36,6	0,595
TMT-B	82,0	97,3	0,117
TMT Quotient	2,3	2,7	0,067
RWT 1	21,0	20,5	0,776
RWT 2	18,2	17,6	0,711
RWT 3	39,3	36,1	0,220
RWT 4	25,6	23,5	0,178
TAP Alertness tonisch	274,8	272,7	0,908
TAP Alertness phasisch	276,2	267,7	0,632
TAP Go/No Go	425,8	428,9	0,857
TAP geteilte Aufmerksamkeit	919,8	949,1	0,722

ROCF – Rey Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterrieth Test); RWT – Regensburger Wortflüssigkeitstest; TAP – Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; TMT-A/B – Trail Making Test (Zahlenverbindungstest), Version A/B; VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; VLMT LD – Verbaler Lern und Merkfähigkeitstest – long delay (lange Verzögerung); VLMT SD – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – short delay (kurze Verzögerung); VLMT sum – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – Summe Lerndurchgänge

Anlage 4: Ergebnisse Neuropsychologische Testung - Trainingseffekte bei MCI und Gesunden; Korrelation der Einzeltests zu BDNF

Test	ANOVA	Post hoc-Analyse				
		MCI	Gesunde			
VLMT SD	(Intercept)	numDF denDF	p-Wert	t = -1,84; df = 17; p = 0,08	t = -1,85; df = 16; p = 0,08	
	Zeitpunkt	1 33	<0,0001	95%-KI: -2,62; 0,17	95%-KI: -2,27; 0,15	
	Diagnose	1 33	0,01	Mittlere Differenz: -1,22	Mittlere Differenz: -1,06	
	Zeitpunkt x Diagnose	1 33	0,009	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):	
			0,8	r = -0,15; p = 0,39	r = 0,5; p = 0,04	
VLMT LD	(Intercept)	numDF denDF	p-Wert	t = -1,58; df = 17; p = 0,13	t = -2,61; df = 16; p = 0,02	
	Zeitpunkt	1 33	<,0001	95%-KI: -2,07; 0,29	95%-KI: -2,02; -0,21	
	Diagnose	1 33	0,008	Mittlere Differenz: -0,89	Mittlere Differenz: -1,12	
	Zeitpunkt x Diagnose	1 33	0,001	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):	
			0,7	r = -0,07; p = 0,71	r = 0,53; p = 0,02	
VLMT sum	(Intercept)	numDF denDF	p-Wert	t = -5,14; df = 17; p < 0,0001	t = -1,93; df = 16; p = 0,07	
	Zeitpunkt	1 33	<,0001	95%-KI: -8,38; -3,5	95%-KI: -5,67; 0,26	
	Diagnose	1 33	<,0001	Mittlere Differenz: -5,94	Mittlere Differenz: -2,71	
	Zeitpunkt x Diagnose	1 33	0,0001	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):	
			0,08	r = -0,11; p = 0,53	r = 0,47; p = 0,05	
ROCF		numDF denDF	F-Wert	p-Wert	t = -0,73; df = 18; p = 0,47	t = 0,25; df = 16; p = 0,81

Abzeichen	(Intercept)	1	34	10977,2	<,0001	95%-KI: -1,73; 0,84	95%-KI: -0,89; 1,13
	Zeitpunkt	1	34	0,2	0,6	Mittlere Differenz: -0,45	Mittlere Differenz: 0,12
	Diagnose	1	34	5,9	0,02	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	0,5	0,5	r = 0,05; p = 0,79	r = 0,12; p = 0,42
ROCF unmittelbarer Abruf	(Intercept)	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert	t = -3,36; df = 18; p = 0,004	t = -1,03; df = 16; p = 0,32
	Zeitpunkt	1	34	596,8	<,0001	95%-KI: -5,86; -1,35	95%-KI: -3,59; 1,24
	Diagnose	1	34	9,9	0,003	Mittlere Differenz: -3,61	Mittlere Differenz: -1,18
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	2,2	0,1	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
ROCF verzögerter Abruf	(Intercept)	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert	t = -3,62; df = 18; p = 0,002	t = -1,07; df = 16; p = 0,3
	Zeitpunkt	1	34	660,8	<,0001	95%-KI: -6,36; -1,69	95%-KI: -3,85; 1,26
	Diagnose	1	34	11,2	0,002	Mittlere Differenz: -4,03	Mittlere Differenz: -1,29
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	2,7	0,1	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
Zahlenspanne vorwärts	(Intercept)	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert	t = 1,04; df = 18; p = 0,3	t = 2,13; df = 16; p = 0,05
	Zeitpunkt	1	34	1597,3	<,0001	95%-KI: -0,27; 0,79	95%-KI: 0,003; 0,82
	Diagnose	1	34	4,3	0,05	Mittlere Differenz: 0,26	Mittlere Differenz: 0,41
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	0,3	0,6	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):



	Diagnose	1	34	0,9	0,3				Korrelation BDNF (Spearman): r = 0,25; p = 0,32
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	1,9	0,2				
TMT-B		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert				
	(Intercept)	1	34	210,2	<,0001			t = 1,17; df = 16; p = 0,26	95%-KI: -5,68; 19,56
	Zeitpunkt	1	34	0,3	0,6			Mittlere Differenz: 2,84	
	Diagnose	1	34	8,4	0,007			Korrelation BDNF (Spearman):	
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	0,1	0,8			r = -0,12; p = 0,63	
TMT Quotient		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert				
	(Intercept)	1	34	474,2	<,0001			t = 0,42; df = 18; p = 0,68	t = -0,08; df = 16; p = 0,94
	Zeitpunkt	1	34	0,1	0,7			95%-KI: -0,68; 1,02	95%-KI: -0,42; 0,39
	Diagnose	1	34	9,7	0,004			Mittlere Differenz: 0,17	Mittlere Differenz: -0,02
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	0,2	0,7			Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
								r = 0,05; p = 0,79	r = -0,26; p = 0,3
RWT 1		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert				
	(Intercept)	1	34	656,3	<,0001			t = 0,66; df = 18; p = 0,52	t = 0,4; df = 16; p = 0,69
	Zeitpunkt	1	34	0,6	0,4			95%-KI: -1,95; 3,74	95%-KI: -1,52; 2,22
	Diagnose	1	34	0,03	0,8			Mittlere Differenz: 0,89	Mittlere Differenz: 0,35
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	0,1	0,7			Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
								r = -0,32; p = 0,06	r = 0,19; p = 0,45
RWT 2		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert				
	(Intercept)	1	34	404,1	<,0001			t = -0,28; df = 18; p = 0,78	t = -3,63; df = 16; p = 0,002
								95%-KI: -2,68; 2,05	95%-KI: -5,22; -1,37

	Zeitpunkt	1	34	5,5	0,02	Mittlere Differenz: -0,32 Korrelation BDNF (Spearman): r = -0,11; p = 0,55	Mittlere Differenz: -3,29 Korrelation BDNF (Spearman): r = -0,12; p = 0,63
	Diagnose	1	34	1,3	0,3		
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	4,1	0,05		
RWT 3		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert		
	(Intercept)	1	34	680,0	<,0001	t = -1,63; df = 18; p = 0,12 95%-KI: -6,38; 0,80	t = -2,59; df = 16; p = 0,02 95%-KI: -5,24; -0,53
	Zeitpunkt	1	34	7,4	0,01	Mittlere Differenz: -2,79	Mittlere Differenz: -2,88
	Diagnose	1	34	5,1	0,03	Korrelation BDNF (Spearman): r = 0,11; p = 0,54	Korrelation BDNF (Spearman): r = -0,09; p = 0,72
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	0,002	1		
RWT 4		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert		
	(Intercept)	1	34	1042,7	<,0001	t = -1,87; df = 18; p = 0,08 95%-KI: -3,80; 0,22	t = 0,06; df = 16; p = 0,9 95%-KI: -2,06; 2,17
	Zeitpunkt	1	34	1,8	0,2	Mittlere Differenz: -1,78	Mittlere Differenz: 0,06
	Diagnose	1	34	2,9	0,1	Korrelation BDNF (Spearman): r = 0,02; p = 0,91	Korrelation BDNF (Spearman): r = -0,13; p = 0,6
	Zeitpunkt x Diagnose	1	34	1,8	0,2		
TAP		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert		
	(Intercept)	1	33	621,2	<,0001	t = -1,26; df = 17; p = 0,23 95%-KI: -31,69; 8,02	t = 0,64; df = 16; p = 0,53 95%-KI: -17,61; 32,78
	Zeitpunkt	1	33	0,1	0,8	Mittlere Differenz: -11,83	Mittlere Differenz: 7,59
	Diagnose	1	33	0,3	0,6	Korrelation BDNF (Spearman): r = 0,18; p = 0,31	Korrelation BDNF (Spearman): r = -0,22; p = 0,37
	Zeitpunkt x Diagnose	1	33	1,7	0,2		
TAP		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert	t = -2,09; df = 17; p = 0,05	t = 1,44; df = 16; p = 0,17

Alertness phasisch	(Intercept)	1	33	603,9	<,0001	95%-KI: -39,48; 0,14	95%-KI: -7,01; 36,66
	Zeitpunkt	1	33	0,2	0,7	Mittlere Differenz: -19,67	Mittlere Differenz: 14,82
	Diagnose	1	33	0,2	0,6	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
	Zeitpunkt x Diagnose	1	33	6,1	0,02	r = 0,25; p = 0,15	r = -0,56; p = 0,02
TAP Go/No Go		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert	t = -0,55; df = 17; p = 0,59	t = -0,90; df = 16; p = 0,38
	(Intercept)	1	33	1817,6	<,0001	95%-KI: -36,07; 21,07	95%-KI: -33,84; 13,72
	Zeitpunkt	1	33	1,0	0,3	Mittlere Differenz: -7,5	Mittlere Differenz: -10,06
	Diagnose	1	33	0,8	0,4	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
	Zeitpunkt x Diagnose	1	33	0,02	0,9	r = 0,05; p = 0,78	r = -0,13; p = 0,61
TAP geteilte Aufmerksam- keit		numDF	denDF	F-Wert	p-Wert	t = 0,55; df = 16; p = 0,59	t = 3,03; df = 15; p = 0,008
	(Intercept)	1	31	231,6	<,0001	95%-KI: -110,94; 188,35	95%-KI: 32,78; 188,34
	Zeitpunkt	1	31	3,3	0,08	Mittlere Differenz: 39,7	Mittlere Differenz: 110,56
	Diagnose	1	31	2,5	0,1	Korrelation BDNF (Spearman):	Korrelation BDNF (Spearman):
	Zeitpunkt x Diagnose	1	31	0,8	0,4	r = 0,23; p = 0,21	r = 0,09; p = 0,73

\* negative t-Werte bedeuten Anstieg der Punktzahl; positive Werte bedeuten Abfall der Punktzahl im Testergebnis

denDF – denominator degrees of freedom (Freiheitsgrade des Nenners); F – Fisher-Test auf Signifikanz des Regressionsansatzes; KI – Konfidenzintervall;  
numDF – numerator degrees of freedom (Freiheitsgrade des Zählers); p – probability (Signifikanzwert der Wahrscheinlichkeit); r – Korrelationskoeffizient; ROCF -  
Rey Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterrieth Test); RWT – Regensburger Wortflüssigkeitstest; t – Ergebnis des T-Tests; TAP – Testbatterie zur  
Aufmerksamkeitsprüfung; TMT-A/B – Trail Making Test (Zahlenverbindungstest); Version A/B; VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; VLMT LD –  
Verbaler Lern und Merkfähigkeitstest – long delay (lange Verzögerung); VLMT SD – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – short delay (kurze Verzögerung);  
VLMT sum – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – Summe Lerndurchgänge