

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Integrität der
weißen Substanz und das Hippocampusvolumen bei
kognitiv gesunden älteren Probanden**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Merve Konrad
aus Nettetal

Mainz 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ. - Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

Univ. - Prof. Dr. med. A. Fellgiebel

2. Gutachter:

Univ. - Prof. Dr. med. O. Tüscher

Tag der Promotion:

12.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Gender Klausel	1
1.2 Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Normale kognitive Veränderungen im Alter	4
2.2 Hirnstrukturelle Veränderungen im Alter.....	5
2.2.1 Veränderungen der strukturellen Integrität der weißen Substanz	5
2.2.2 Veränderungen des Hippocampusvolumens.....	7
2.3 Positiver Einfluss körperlicher Aktivität auf hirnstrukturelle Parameter.....	8
3 Material und Methoden.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
3.1 Studienbeschreibung	10
3.2 Stichprobe.....	10
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	11
3.3 Aktigraphiedaten zur Erfassung der körperlichen Aktivität	11
3.4 MRT-Datenerhebung	12
3.4.1 Hippocampusvolumetrie	12
3.5 Statistik	14
3.5.1 Analysen zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz	14
3.5.2 Analysen zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem Hippocampusvolumen.....	15
4 Ergebnisse	16
4.1 Demographische und deskriptive Daten.....	16
4.2 Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz.....	16
4.3 Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem Hippocampusvolumen.....	17

5	Diskussion	18
5.1	Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Integrität der weißen Substanz	18
5.2	Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Hippocampusvolumen ..	20
5.3	Limitationen der Studie	24
6	Zusammenfassung	26
6.1	Hintergrund der Fragestellung	26
6.2	Methoden	26
6.3	Ergebnisse	27
6.4	Diskussion	27
7	Literaturverzeichnis	28
9	Tabellarischer Lebenslauf	41

Abkürzungsverzeichnis

PFC	=	präfrontaler Kortex
FA	=	Fraktionelle Anisotropie
MD	=	Mean Diffusivity
DTI	=	Diffusion Tensor Imaging
ENMO	=	euklidische Norm minus 1
FLAIR	=	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
SPM8	=	statistical parametric Mapping
VBM8	=	voxel-based Morphometry
GS	=	grauer Substanz
WS	=	weißer Substanz
CSF	=	Cerebrospinalflüssigkeit
DARTEL Lie Algebra	=	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
TBSS	=	Tract-Based Spatial Statistics
MPRAGE	=	Magnetization Prepared – Rapid Gradient Echo
MNI	=	Montreal Neurological Institute
BDNF	=	brain derived neurotrophic factor
MCI	=	mild cognitive impairment

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Abbildung der Entwicklung von verschiedenen, kognitiven Fähigkeiten über die Lebensdauer {Salthouse, 2010}	4
Abbildung 2 Anatomische Referenzmaske für den Hippocampus. Hier mit Darstellung der Tracer. {Wolf D, Bocchetta M, Preboske GM, Boccardi M, Grothe MJ, 2017}.....	13
Abbildung 3 Darstellung des mithilfe von Tract-based spatial statistics (TBSS) erstellten Skelette der weißen Substanz (grün).....	14
Abbildung 4 Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem am Gesamthirnvolumen normalisierten Hippocampusvolumen.	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Soziodemographische Daten der Stichprobe	16
Tabelle 2 Deskriptive Daten	16

1 Einleitung

1.1 Gender Klausel

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1.2 Ziel der Dissertation

In einer Gesellschaft, die gesundheitlich immer besser versorgt ist und somit stetig älter wird, treten neue Probleme auf, die einer Lösung bedürfen.

Während zwischen den Jahren 1901-1910 die durchschnittliche Lebenserwartung eines Mannes bei Geburt bei 44,8 Jahren lag, lag sie in den Jahren 2015-2017 bereits bei 78,4 Jahren <https://www.demografie-portal.de/DEFakten/lebenserwartung.html>. Die Lebenserwartung der Frau liegt mit 83,4 Jahren sogar leicht darüber. Somit hat sich innerhalb eines Jahrhunderts die durchschnittliche Lebenserwartung bereits nahezu verdoppelt. Problematisch wird es, da die Menschen mit steigendem Alter zunehmend unter physischen und kognitiven Einbußen leiden. Demenzerkrankungen, wie die Alzheimer-Demenz, zählen zu den häufigsten neuropsychiatrischen Erkrankungen des Alters {Busch, 2011}. Starke Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung, aber auch schwere Einschränkungen von anderen Funktionen des Gehirns kennzeichnen diese Erkrankungen.

Insgesamt zeigt sich in den Nachkriegsjahren eine Tendenz der Abnahme von Demenzerkrankungen {Wu et al.,2016}. In einer späteren US-amerikanischen Studie aus dem Jahr 2017 {Langa et al. 2017} wurde die Entwicklung der Prävalenz von Demenzerkrankungen bei älteren Probanden (65 Jahre oder älter) in den Jahren 2000-2012 untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz von 11,6% auf 8,8% gesunken ist. Als entscheidender und beeinflussender Faktor zeigte sich dabei die Zunahme der durchschnittlichen Bildungsjahre um etwa ein Jahr zwischen den Probanden der Kohorte aus dem Jahr 2000 gegenüber denen aus der Kohorte von 2012. Somit konnte gezeigt werden, dass die sog. „kognitive Reserve“, resultierend aus früher und lebenslanger Bildung und kognitiver Stimulation einen vielversprechenden Ansatz zur Prävention neurodegenerativer Erkrankungen darstellt {Langa et al. 2017}. In mehreren bevölkerungsbasierten Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren, dem Bildungsniveau sowie dem Risiko für kognitiven Abbau aufgezeigt werden {Rietveld et al. 2013; Rietveld et al. 2014; Deary et al. 2012}. Aber auch Verbesserungen in Bezug auf das Bewusstsein für einen gesunden „Lifestyle“ und besserer Zugang zu medizinischer

Versorgung begünstigten die Reduktion des Risikos einer Demenzerkrankung {Langa et al.,2017}. In zahlreichen Studien wird zudem die Fettleibigkeit in hohem Alter mit dem Risiko der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung in Verbindung gebracht {Langa et al.,2017; Wu et al., 2016}. Dies lässt die Annahme zu, dass auch ein aktiver und gesundheitsbewussterer Lebensstil diesem Risiko entgegenwirken könnte. Im Großen und Ganzen umfassen die immer wieder benannten Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Demenzerkrankung folgende Parameter: hohes Alter, weibliches Geschlecht, geringes Bildungslevel und niedriger sozialer Stand {Wu et al. 2016}. Komorbiditäten chronischer Erkrankungen wie dem metabolischen Syndrom oder psychiatrischer Erkrankungen steigern die Wahrscheinlichkeit eine Demenzerkrankung zu entwickeln zusätzlich {Wu et al., 2016}.

Doch auch im Verlauf des normalen Alterungsprozesses kommt es zu kognitiven Funktionseinbußen und zur Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses {Costandi, 2015}. Kognitive Gesundheit im Alter ist ein wesentlicher Faktor für die Unabhängigkeit und Selbstständigkeit im Alter und trägt somit bedeutend zur Lebensqualität im Alter bei {Depp & Jeste, 2009; Reichstadt et al. 2007}. In der Studie von Reichstadt et al. 2007 wurden ältere Menschen im Alter von durchschnittlich 80 Jahren dazu befragt, was für sie Aspekte des erfolgreichen Alterns sind. Ein entscheidender Faktor dabei war, dass es wichtig ist intellektuelle Stimulation und regelmäßige kognitive Herausforderungen im Alltag zu haben und diese zu bewältigen, um die mentale Gesundheit beizubehalten. Vor diesem Hintergrund ist ein tiefgehendes Verständnis von möglichen Präventionsmaßnahmen zum Erhalt kognitiver Leistungsfähigkeit im Alter notwendig.

Der altersbedingte kognitive Abbau konnte mit altersbedingten Veränderungen in der Struktur des Gehirns, insbesondere in der Integrität der weißen Substanz in Verbindung gebracht werden. Bezogen auf Verschlechterungen der Gedächtnisleistung im Alter konnten Zusammenhänge mit einer altersbedingten

Atrophie des Hippocampus benannt werden. Der Erhalt der strukturellen Integrität der weißen Substanz sowie des Hippocampusvolumens im Alter stellt somit eine vielversprechende Möglichkeit zum Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter dar.

Es gibt bereits aus anderen Studien Hinweise auf einen positiven Effekt von physischer Aktivität und Ausdauersport auf die strukturelle Beschaffenheit des Gehirns im Alter. Erste Studien legen einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf die strukturelle Integrität der weißen Substanz nahe {Gow et al., 2012; Johnson et al. 2012; Liu et al., 2012; Tseng, Gundapuneedi, et al., 2013a}.

Weitere Studien zeigten einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf das Volumen des Hippocampus {Erickson et al. 2009; Chaddock et al. 2015}.

Andere Studien beschreiben jedoch keine nachweislichen Effekte physischer Aktivität auf die Gehirnstrukturellen Parameter {Voss et al., 2013; Burzynska et al., 2014; Tian et al., 2014}. Wirkung körperlicher Aktivität auf die hirnstrukturellen Parameter ist daher noch nicht gut etabliert.

Die Heterogenität der Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und strukturellen Eigenschaften des Gehirns im Alter könnten Folge einer nicht standardisierten Erfassung der körperlichen Aktivität sein. Viele Studien Erfassen die körperliche Aktivität mittels subjektiver Messungen, wie beispielsweise Fragebögen. Solche subjektiven Messungen zeigen eine hohe Fehleranfälligkeit, unter anderem aufgrund von möglichen Wahrnehmungsverzerrungen und Antworttendenzen. Auch Burzynska et al. (2014) verweisen auf diese subjektive Methode zur Messung der physischen Aktivität, auf die viele vorangegangenen Studien sich stützen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Verbesserung des Verständnisses des Zusammenhangs zwischen den strukturellen Markern Integrität der weißen Substanz, sowie Hippocampusvolumen und der körperlichen Aktivität im Alter. Hierzu wurde die mittlere körperliche Aktivität über einen Zeitraum von einer Woche mithilfe der Aktigraphie, einem objektiven Messverfahren zur Erfassung von Bewegung, erhoben. Die Arbeit basiert auf Messungen aus einem Zwischendatensatz der AgeGain Studie. Die Stichprobe der vorliegenden Studie umfasste 44 Probanden. Die strukturelle Integrität der weißen Substanz wurde mithilfe der Diffusions-Tensor Bildgebung erfasst. Das Hippocampusvolumen wurde auf Grundlage einer T1-gewichteten MR-Bildgebung bestimmt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Normale kognitive Veränderungen im Alter

Eine der ältesten Entdeckungen auf dem Gebiet der Forschung über den normalen kognitiven Alterungsprozess zeigte, dass ältere Menschen zwar feststellbare Muster von kognitivem Abbau zeigen, gleichzeitig aber auch eine kognitive Stabilität aufweisen. Es konnten keine Veränderungen wie Zu- und Abnahme bei Vokabular und Allgemeinbildung gemessen werden. Demgegenüber waren Abnahmen der Leistung im Alter in den Bereichen Gedächtnis, Argumentation und Problemlösung messbar. {Beeson, 1920; Hollingworth, 1927; Thorndike, Bregman, Tilton & Woodyard, 1928}.

Im Verlauf von beinahe einhundert Jahren der Forschung auf dem Gebiet ist das Verständnis heute schon deutlich größer, wenn auch noch nicht vollständig. Zahlreiche Studienberichte, Bücher und Metaanalysen geben einen Überblick über die detaillierten Prozesse der altersbedingten kognitiven Veränderungen (e.g. {Hedden & Gabrieli, 2004; Park, 2012;}).

Auch wenn immer andere Terminologie genutzt wurde, stehen folgende kognitiven Eigenschaften jedes Mal als deutlich mit dem Alterungsprozess zusammenhängend hervor: Gedächtnis, (Arbeitsgedächtnis, Sprachgedächtnis), Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Argumentation, Orientierung und numerische Fähigkeiten. Die folgende Abbildung {Salthouse, 2010} bietet einen guten Überblick über die relevantesten kognitiven Fähigkeiten und dessen altersbedingte Veränderung über die Lebensdauer des Menschen.

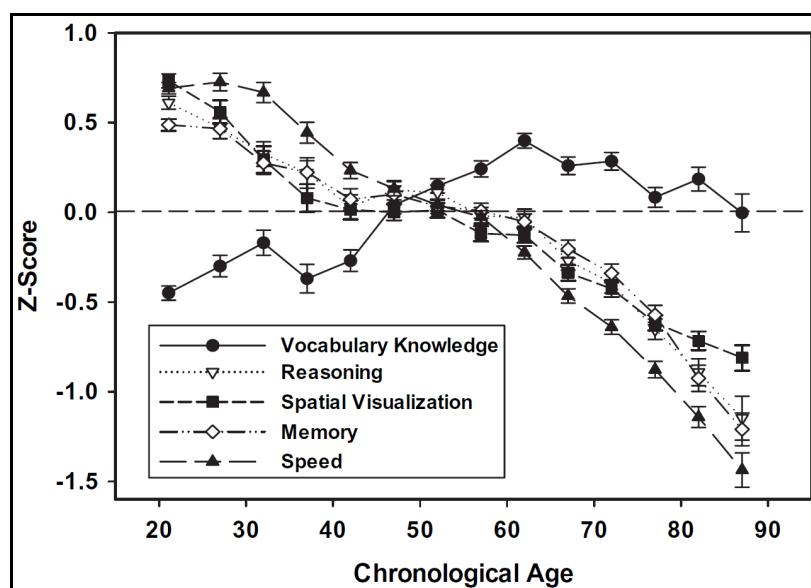


Abbildung 1 Abbildung der Entwicklung von verschiedenen, kognitiven Fähigkeiten über die Lebensdauer {Salthouse, 2010}. Die x-Achse repräsentiert das Alter in Jahren. Die Ordinate gibt Abweichungen und Standardfehler an, welche die Ergebnisse mehrerer Studien von Salthouse et al. zum Zusammenhang von normalem Altern und Kognition untersucht haben, zusammenfasst

Im Laufe unseres Lebens kommt es demnach zu physiologischen, degenerativen Prozessen im Gehirn. Diese Hirnalterung geht einher mit Verschlechterungen in Bezug auf kognitive Funktionen, sowie Abnahme des durchschnittlichen Hirnvolumens {Schuster et al., 2011}.

Besonders betroffen sind die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, räumliche Koordination und das Langzeitgedächtnis {Reuter-Lorenz und Park, 2010; Salthouse 2010; Park und Schwarz, 2012}.

Der kognitive Abbau gestaltet sich dabei individuell unterschiedlich stark ausgeprägt. Teilweise können manche Erwachsene ihre kognitive Funktionsfähigkeit auch in hohem Alter erhalten {Ghisletta et al., 2012, Habib et al., 2007}.

Nichtsdestotrotz gilt im Volksmund der alte Mensch als besonders weise und erfahren. Meist steckt in diesen allgemeinen Annahmen auch viel Wahres- wie auch in diesem Fall.

Bei alternden Menschen kommt es somit häufig zu einer Abnahme der Fähigkeit neue Informationen zu verarbeiten und diese zu erinnern {Craik and Rose, 2012}.

Diese Gedächtnisdefizite gehören zu Frühsymptomen der Demenzerkrankungen und gelten als wichtige Parameter der Früherkennung.

Es wird daher immens wichtig Gedächtniseinbußen, die die Folge physiologischer Alterungsprozesse sind, von denen pathologischen Ursprungs zu unterscheiden, wie sie beispielsweise bei der Alzheimer-Demenz auftreten {Glisky, 2007}.

Da man wie oben bereits erwähnt einen Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionsverschlechterungen und der Anatomie und Physiologie des Gehirns vermutet, werden altersbedingte Einbußen im Bereich der Gedächtnisleistung auf hirnstrukturelle Veränderungen zurückgeführt {Dennis et al., 2008}.

Längsschnittstudien weisen einen vergleichbaren Verlauf von Volumenveränderungen im Gehirn {Hedman et al., 2012} und altersbedingten Veränderungen im episodischen Gedächtnis {Rönnlund et al., 2005} auf.

2.2 Hirnstrukturelle Veränderungen im Alter

2.2.1 Veränderungen der strukturellen Integrität der weißen Substanz

Parallel zu den oben angesprochenen allgemeinen degenerativen Prozessen im Gehirn, gibt es Belege für bestimmte strukturelle Abbauprozesse im Gehirn des alternden Menschen.

Bereits ab dem frühen Erwachsenenalter beginnt einigen Querschnittstudien zufolge, die Abnahme des Hirnvolumens. Sie setzt sich von da an weiterhin fort. Longitudinal angesetzte

Studien belegen einen späteren Beginn dieses Volumenabbaus, gehen aber von einem stark beschleunigten Prozess im Alter aus {Dennis et al., 2008}.

Ein größeres Hirnvolumen korreliert dementsprechend mit besseren Gedächtnisleistungen {Aljondi et al., 2020}.

Das Modell der passiven Reserve beschreibt dazu passend, dass durch größeres Gehirnvolumen mehr pathologische Veränderungen toleriert und ausgeglichen werden können. Es können mehr kompensatorisch wirkende Prozesse aktiviert werden, wenn das Gesamthirnvolumen größer ist, sodass trotz pathologischer oder altersbedingter Veränderungen die kognitive Leistung aufrechterhalten werden kann {Stern, 2017}.

Funktionelle Einbußen manifestieren sich demnach also erst dann, wenn ein bestimmtes Verhältnis von Volumen zu Pathologie erreicht wird {Stern, 2013}. Allerdings sprechen auch Studien davon, dass kein Zusammenhang zwischen Gehirnvolumen und kognitiven Funktionen besteht {Staff et al., 2004, Tisserand et al., 2000}.

Gerade zwei strukturelle Veränderungen des Gehirns zeigten sich dabei mit kognitivem Abbau im Alter assoziiert.

Es kommt vor Allem zu einer Änderung der Integrität der weißen Substanz (primär assoziiert mit Exekutivfunktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit), sowie einer Hippocampusatrophie (primär assoziiert mit Gedächtnisprozessen).

Der Abbau von kognitiven Funktionen im Alter korreliert häufig mit Dysfunktion im präfrontalen Kortex (PFC). Fasern der weißen Substanz verbinden den PFC mit seinen anatomischen Zielstrukturen {Nordahl et al., 2006}. Die weiße Substanz besteht aus Nervenfasern und dem die Nerven umgebenden Myelin, welches ihr die weiße Farbe verleiht. Hielte man die weiße Substanz lange Zeit bloß für eine elektrische Isolation um die Nervenfasern, die der schnelleren Signalweiterleitung dient, weiß man heute, dass sie beispielsweise an Lernprozessen beteiligt ist und ihre Masse sogar zunimmt, wenn jemand etwas Neues erlernt {Fields, 2008}. Andersherum ist eine Abnahme der weißen Substanz vergesellschaftet mit neurodegenerativen Erkrankungen {Fields, 2008}. Es gibt Ergebnisse aus bildgebenden Studien, die belegen, dass altersbedingter Verlust von weißer Substanz, wie z.B. an Myelinscheiden, mit Demenzerkrankungen assoziiert ist {Bartzokis et al., 2003}. Es konnte schon gezeigt werden, dass das Corpus Callosum anfällig für eine altersbedingte Verringerung von weißer Substanz ist {Hedden and Gabrieli, 2004}.

Dieser Verlust an weißer Substanz ist verknüpft mit eingeschränkter kognitiver Funktion {Jokinen et al., 2007}.

Im Verlauf des Alterungsprozesses des Gehirns nimmt auch die Faserintegrität in der weißen Substanz ab, was sich in einem Abfall der fraktionellen Anisotropie (FA) äußert, die mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI) wiedergegeben wird {Schuster et al., 2011}. Unter der fraktionellen Anisotropie (FA) versteht man ein Maß dafür, wie stark eine bestimmte Diffusionsrichtung vorherrscht {Goebel, 2011}. Hirnareale mit vielen Fasersträngen, wie beispielsweise das Corpus Callosum, weisen demnach eine höhere FA auf als andere faserarme Areale.

2.2.2 Veränderungen des Hippocampusvolumens

Der Hippocampus spielt eine wichtige Rolle bei der Speicherung neuer Informationen und bei der Organisation des Gedächtnisses {Eichenbaum, 2017}. Eine Beeinträchtigung in diesem Hirnareal kann negative Auswirkungen auf die Fähigkeit, sich neue Dinge einzuprägen oder zu erlernen, zur Folge haben.

Eine Abnahme im Volumen im Bereich des Hippocampus konnte schon vor längerer Zeit mit der Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht {Ball et al., 1985}.

Laut {Fjell et al., 2014} und {Fraser et al., 2015} weisen auch Erwachsene, deren Gedächtnis erhalten ist ein Restrisiko für Demenzerkrankungen auf.

Im Verlauf des Lebens kommt es unabhängig von äußeren Faktoren jedoch auch zu physiologischer Volumenreduktion der hippocampalen Areale. Es handelt sich also um einen normalen Prozess, der auch gesunde, aktive Menschen betrifft. Durchschnittlich verringert sich das Hippocampusvolumen eines Erwachsenen jährlich um etwa 0,86% {Raz et al., 2004b}. Diese Schrumpfung ist nicht linear. Bei Personen unter 50 Jahren kommt es jährlich zu einem durchschnittlichen Volumenverlust von circa 0,51%. Wohingegen die jährliche Abnahme des Volumens ab einem Alter von über 50 Jahren im Schnitt bereits 1,18% beträgt {Raz et al., 2004b}. Dieser Rückgang des hippocampalen Volumens ist hauptsächlich durch die Reduktion des Neuopils und durch Zellschrumpfung und Veränderung der Vaskularisierung innerhalb des Gehirns begründet {Thomas et al., 2012}.

Größere hippocampale Volumina konnten in einigen Studien mit einer besseren Gedächtnisleistung assoziiert werden {Dekhtyar et al., 2017; Pudas et al., 2018}.

In Longitudinalstudien war die Atrophierate des Hippocampus verknüpft mit schlechteren Gedächtnisleistungen {Aljondi et al., 2020; Gorbach et al., 2017}.

Trotz nachweisbarer Atrophie im Bereich des Hippocampus, konnten ältere Erwachsene in der Longitudinalstudie von {Pudas et al., 2018} ihre Gedächtnisleistung über 20-25 Jahre beibehalten. Die Gedächtnisleistung derer mit größerem hippocampalem Volumen konnte als stabiler bewertet werden als die Gedächtnisleistung derer, die ein geringeres

Hippocampusvolumen aufwiesen. Somit verfestigt sich die Annahme der Autoren, dass durch ein größeres Ausgangsvolumen im Hippocampus für längere Zeit der altersbedingten Atrophie standgehalten werden kann, bevor die Gedächtnisleistung sich merkbar verschlechtert.

Bei auftretenden Gedächtniseinbußen habe demnach die hippocampale Atrophie bereits ein kritisches Niveau erreicht. Diese Annahme wird gestützt durch das Prinzip der Hirnreserve nach {Stern, 2006, 2013, 2017}.

Von Pruessner et al., 2007 wurde ein gegenteiliges Ergebnis erbracht, das darauf hinwies, dass ein kleineres hippocampales Volumen mit besserer Gedächtnisleistung assoziiert ist. Es wurde sogar in manchen Studien davon berichtet, dass es keinerlei Zusammenhang zwischen den Beiden Parametern gibt {Anblagan et al., 2018; Persson et al., 2016}. Abschließend konnte die Frage eines Zusammenhangs zwischen einem größeren Hippocampusvolumen und besserer Gedächtnisleistung also noch nicht geklärt werden, sodass {Van Hees et al., 2014} diese Hypothese völlig in Frage stellte.

2.3 Positiver Einfluss körperlicher Aktivität auf hirnstrukturelle Parameter

Die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der weißen Substanz sowie des Hippocampusvolumens im Alter könnte folglich dem kognitiven Abbau im Alter entgegenwirken {Colcombe und Kramer, 2003}.

Erickson und Kramer (2009) vermuten, dass erhöhte körperliche Aktivität positive Effekte auf die allgemeine zerebrale Plastizität hat. Diese Vermutung würde zu der Annahme führen, dass ein höheres Aktivitätslevel mit positiven Einflüssen auf die strukturelle Integrität der weißen Substanz vergesellschaftet ist, was wiederum zum Erhalt der kognitiven Leistung im fortgeschrittenen Alter beitragen würde. Es gilt weiterhin zu klären, ob es auch positive Effekte auf die weiße Substanz im Allgemeinen gibt und wie diese mit der körperlichen Aktivität verknüpft werden können. Eine Studie konnte bereits aufzeigen, dass aerobes Training einen Anstieg des Volumens der grauen und weißen Substanz im Bereich des PFC bewirkt, was bei den Probanden für eine signifikante Verbesserung der Exekutivfunktionen sorgte {Colcombe et al., 2004; Rosano et al., 2010}. Auch das hippocampale Volumen war größer bei Probanden, die regelmäßig kardiovaskuläres Training ausübten {Erickson et al., 2009}.

Durch aerobes Training konnte eine Steigerung des zerebralen Blutflusses {Chapman et al., 2013}, der Perfusion {Maass et al., 2015} und eine Erhöhung des Hippocampusvolumens erreicht werden.

Die körperliche Aktivität stellt einen vielversprechenden Lifestylefaktor dar, um die strukturelle Integrität der weißen Substanz sowie das Volumen des Hippocampus im Alter aufrechtzuerhalten {Voss et al., 2013}.

Allerdings ist der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und den beiden strukturellen Parametern im Alter bislang nicht gut verstanden. Zahlreiche Studien weisen wie oben beschrieben daraufhin, dass die körperliche Aktivität mit der Aufrechterhaltung wichtiger hirnstruktureller Abläufe zusammenhängt. Dennoch sind die Studienergebnisse untereinander nur schwierig vergleichbar, da vielmals unterschiedliche und insbesondere sehr subjektive Messverfahren wie Fragebögen zur Evaluation der körperlichen Aktivität angewendet wurden.

Aus diesem Grund ist es das Ziel dieser Arbeit einen Beitrag zum besseren Verständnis des Einflusses der körperlichen Aktivität auf die strukturelle Integrität der weißen Substanz sowie das Hippocampusvolumen im Alter zu leisten.

Die Heterogenität der Daten durch unstandardisierte und subjektive Messverfahren, wie Fragebögen sorgt bislang für wenig Vergleichbarkeit unterhalb der verschiedenen Studien. Somit zeigt sich in dieser Arbeit der Vorteil eines einheitlichen und objektiven Messverfahrens über die Datenerhebung mittels Aktigraphie und Bildgebung.

3 Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der Studie „AgeGain- Eine Studie zur Untersuchung von Mechanismen und Modulatoren von Transfer kognitiver Trainingseffekte im normalen Altern“ erhoben.

Diese Studie wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung finanziert (BMBF-FKZ: 01GQ1425B).

Es handelt sich um eine Longitudinalstudie, die über einen Zeitraum von vier Jahren in mehreren Standorten in Deutschland ältere Probanden ab einem Alter von 60 Jahren in verschiedenen Bereichen getestet und trainiert hat.

Leitendes Zentrum der Studie war die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz. Neben der Anwendung eines kognitiven Trainings und der wiederholten Messung der kognitiven Performanz mittels einer breiten neuropsychologischen Testbatterie fanden zur Baseline eine Messung der körperlichen Aktivität mittels Aktigraphie, sowie die Anwendung einer MR-Bildgebung statt. Eine ausführliche Beschreibung der Studie ist im Studienprotokoll zu finden {Wolf et al., 2018}. Analysen der vorliegenden Studie basieren auf Aktigraphie- und MRT-Daten, die zur Baseline der Studie erhoben wurden. Die Daten entstammen aus einem offiziell freigegebenen Zwischendatensatz.

Die Studie wurde von den jeweils zuständigen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt. Alle Probanden haben schriftlich in die Teilnahme der Studie eingewilligt und hatten nach Abschluss der Untersuchungen die Möglichkeit die Befunde mit einem Arzt zu besprechen.

3.2 Stichprobe

Mithilfe von Zeitungsartikeln und fachbereichsübergreifenden Aushängen in der Universitätsmedizin Mainz, sowie durch Flyer in Arztpraxen wurden die Teilnehmer rekrutiert.

Im Rahmen eines halbstündigen Telefonscreenings wurden bei Studieninteressierten, die unter 3.2.1 beschriebenen Ein-und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Stichprobe des freigegebenen Zwischendatensatzes umfasste 60 gesunde ältere Personen über 60 Jahre. Aufgrund von Aktigraph-Fehlfunktionen (N=14) sowie mangelhafter Qualität der Bildgebung (N=2) reduzierte sich die Größe der finalen Stichprobe der vorliegenden Studie auf N=44.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es fanden halbstündige Telefonate mit den studieninteressierten Personen statt. In diesen psychiatrischen Screening-Interviews wurden mögliche psychische Störungen, neurologische Vorerkrankungen und aktuelle Medikationen, sowie Lebensgewohnheiten evaluiert.

Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie waren die deutsche Muttersprache und die psychische Gesundheit der Interessenten.

Psychische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen in der Vergangenheit oder Medikamente, die die Hirnleistung beeinflussen, galten als Ausschlusskriterien. Zu den erwähnten Erkrankungen zählten vor Allem neurodegenerative Erkrankungen, Hirnerkrankungen in der Vorgeschichte oder affektive Erkrankungen. Auch Multiple-Sklerose, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Substanzabhängigkeiten, entzündliche ZNS Erkrankungen, Hirn-Operationen oder aktuelle psychotherapeutische Behandlung und/oder Medikation zählten zu den Ausschlusskriterien.

In Bezug auf die Reaktionstestungen in denen visuelle und akustische Signale eingespielt werden, führten auch Beeinträchtigungen des Seh- und Hörvermögens zum Ausschluss aus der Studie.

3.3 Aktigraphiedaten zur Erfassung der körperlichen Aktivität

Über einen Zeitraum von einer Woche wurden die Probanden gebeten einen triaxialen Beschleunigungsmesser, kurz Aktigraph, zu tragen (GENEActiv, ActivInsights Limited, Kimbolton, Cambridgeshire, UK). Der Aktigraph ähnelt einer Armbanduhr und wird wie diese 24 Stunden pro Tag am nicht-dominanten Handgelenk getragen. Die Aktigraphen wurden so eingestellt, dass sie Daten auf einer Frequenz von 100Hz für einen Zeitraum von sieben Tagen aufnehmen.

Die gewonnenen Daten wurden mittels R package GGIR Version 1.9-1 ausgewertet {Van Hees et al., 2014; Migueles et al., 2019}.

Die Analysen beinhalteten die Autokalibrierung {Van Hees et al., 2014}, Extraktion der euklidischen Norm minus 1 (ENMO) {Van Hees et al., 2013}, Auffinden und potentielle Anrechnung von Nichtnutzungs- und Schlafzeit und Einschätzung der Zeit, die mit Ausübung vordefinierter Aktivitätslevels beschrieben wurden, verbracht wurde.

Die ENMO Metrik spiegelt die insgesamt geleistete körperliche Aktivität wider {Migueles, Rowlands, Huber, Sabia, & van Hees, 2019} und korreliert mit der Energieausgabe, die mit physischer Aktivität in Verbindung steht {Van Hees et al., 2013}.

Durch die Messung mit Aktigraphen können automatische, standardisierte Erhebungen gemacht werden, die eine größere Homogenität der Daten versprechen.

Durch piezoelektrische oder kapazitative Sensoren werden die Dauer und Intensität ein- oder mehrdimensionaler Beschleunigungen registriert. Die Rohsignale werden hierbei in cpm (counts per minute) wiedergegeben {Thiel et al., 2016}. Auf Basis dessen wurde die körperliche Aktivität in Minuten pro Tag berechnet.

Die Akzelerometrie ist ein international etabliertes Verfahren zur Messung physischer Aktivität im Tagesverlauf {Thiel et al., 2016}.

Ihre Anwendung ist mittlerweile weit verbreitet auch in groß angelegten Studien {Doherty et al., 2017; Menai et al., 2017; Sanders et al., 2019}.

3.4 MRT-Datenerhebung

Die MRT-Untersuchung wurde mit einem Siemens 3T TrioTim MRT Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) durchgeführt. Zur Überprüfung der Ausschlusskriterien (aktuelle Hirnpathologie) wurden eine T2-gewichtete sowie eine fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenz erhoben. Zur Untersuchung der strukturellen Integrität der weißen Substanz wurde eine diffusionsgewichtete, single shot, spin-echo, echoplanar-basierte Sequenz (30 Richtungen; b: 1,000 s/mm²; Matrix: 128 x 128; Schichtdicke: 3mm; Voxelgröße; 1,5 x 1,5 x 3 mm; TR/TE 7,100 ms/102 ms) angewendet. Die Bestimmung des Volumens des Hippocampus erfolgte anhand einer hochaufgelösten T1-gewichteten magnetization prepared rapid gradient echo Sequenz (MP-Rage, Matrix; 256 x 256, Voxelgröße; 0,8 x 0,8 x 0,8 mm, TR: 1,770 ms, TE: 2,38 ms, Kippung: 15°, Anzahl Schichten: 224).

Die Diffusions-gewichteten Daten wurden mithilfe von FSL 4.1 {FMRIB Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>}. und folgenden Abläufen verarbeitet: 1. Bewegungs- und Wirbelstromkorrektur, 2. Entsprechendes Anpassen der Farbverläufe unter Verwendung des rotierenden Anteils der resultierenden affinen Transformationen, 3. Extrahieren des knöchernen Schädels und der nicht zum Gehirn gehörenden Gewebeanteile durch Anwendung des Brain Extraction tools nach Smith (2002). Um die FA- und MD-Karten zu kalkulieren, wurde ein single diffusion tensor an die Daten angepasst {Basser und Pierpaoli, 1996}, indem man das toolkit CAMINO v. 2 {Microstructural Imaging Group, University College London, UK, <http://web4.cs.ucl.ac.uk/research/medic/camino/pmwiki/pmwiki.php>, 08-31.2012} genutzt hat.

3.4.1 Hippocampusvolumetrie

Das Volumen des Hippocampus wurde mithilfe der Software SPM8 (statistical parametric mapping, Wellcome Trust Center for Neuroimaging) und der VBM8 toolbox {<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>} bestimmt.

Zuerst wurden die individuellen MPRAGE-Aufnahmen anhand der tissue free segmentation routine der VBM8 toolbox in Teile grauer Substanz (GS), weißer Substanz (WS) und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) segmentiert.

Die resultierenden GS und WS Anteile wurden dann hochdimensioniert durch das DARTEL Verfahren (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra {Ashburner, 2007}) zu MNI standard space registriert.

Die Voxelwerte wurden moduliert. Die Volumina des Hippocampus wurden durch Aufsummierung aller GS Voxelwerte innerhalb einer Referenz-Hippocampusmaske in MNI-standard space berechnet {Frisoni et al., 2015}. Die resultierenden Hippocampusvolumina wurden anhand des Gesamthirnvolumens (Summe aus GS, WS, CSF) normalisiert ((Hippocampusvolumen/ Gesamthirnvolumen) * 1000).

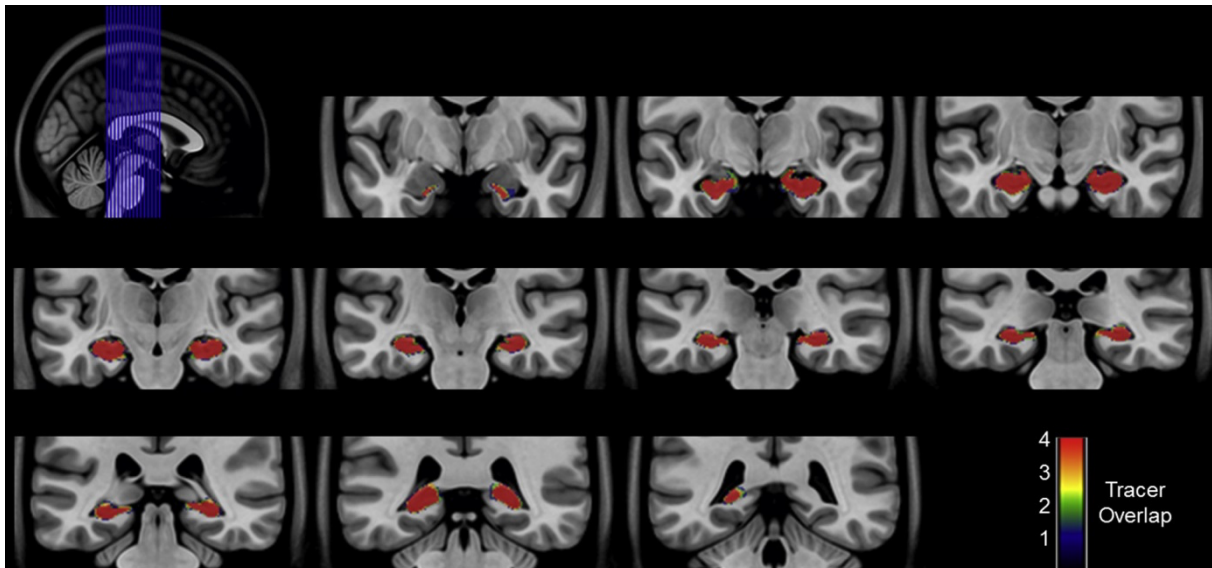


Abbildung 2 Anatomische Referenzmaske für den Hippocampus. Hier mit Darstellung der Tracer. {Wolf D, Bocchetta M, Preboske GM, Boccardi M, Grothe MJ, 2017}

3.5 Statistik

3.5.1 Analysen zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz (quantifiziert durch FA und MD) erfolgte anhand von voxel-weisen linearen Regressionsanalysen mithilfe der Software Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) {Smith, et al., 2006}. Die TBSS Vorverarbeitung beinhaltete folgende Arbeitsschritte: 1. Nichtlineare Registrierung der FA Daten aller Probanden auf das FMRIB58 standard-Template mithilfe des FMRIB's nonlinear image registration tool {Rueckert et al., 1999}, 2. Erstellung individueller und registrierter FA-Skeletons, die die Hauptfaserbahnen der weißen Substanz abbilden, 3. Erstellung und Registrierung von MD-Skeletons anhand der FA-Skeletons (siehe Abbildung 3). Regressionsanalysen wurden durchgeführt auf Grundlage der erstellten FA- und MD Skeletons unter Zuhilfenahme des randomize tool, welches t-Werte zu jedem Voxel gegen eine Nulldistribution, die aus 5000 zufälligen Permutationen resultierte, getestet hat. Das Alter und das Geschlecht wurden als Kontrollvariablen in die Regressionsanalysen aufgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt. Um die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Voxel zu verringern, wurden die p-Werte durch Anwendung der threshold-free clusterenhancement option für multiples Testen korrigiert.

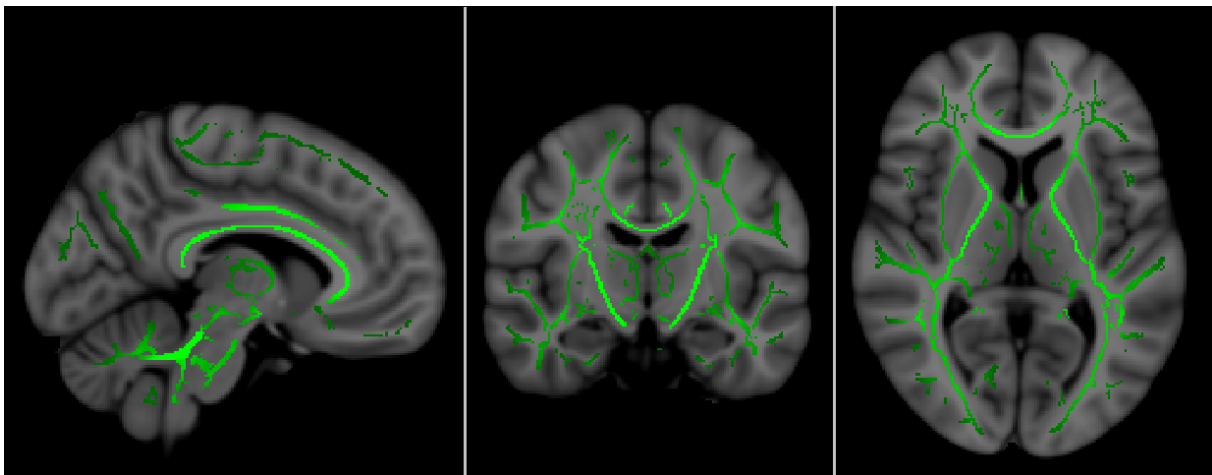


Abbildung 3 Darstellung des mithilfe von Tract-based spatial statistics (TBSS) erstellten Skelette der weißen Substanz (grün).

3.5.2 Analysen zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem Hippocampusvolumen

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Aktivität und dem normalisierten Hippocampusvolumen erfolgte mithilfe von robusten Regressionsanalysen auf Grundlage eines M-Schätzers. Diese Regressionsmodelle sind wenig anfällig für Ausreißer, was vor dem Hintergrund der begrenzten Stichprobengröße (N=44) von besonderer Bedeutung ist. Abhängige Variable in dem Modell: Hippocampusvolumen; unabhängige Variable in dem Modell: körperliche Aktivität; Kontrollvariablen: Alter, Geschlecht. Es wurden separate Analysen für das linke und das rechte Hippocampusvolumen gerechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt. Die Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware STATA, Version 15.1, berechnet (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.)

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und deskriptive Daten

Soziodemographische- und deskriptive Daten können Tabelle 1 entnommen werden. Im Schnitt waren die Probanden ca. 69 Jahre alt, wobei die Altersspanne von 60-88 Jahren reichte. Die Stichprobe umfasste mehr weibliche als männliche Teilnehmer. Mit einer mittleren Ausbildungszeit von ca. 15 Jahren waren die Teilnehmer hoch ausgebildet.

Tabelle 1 Soziodemographische Daten der Stichprobe

Soziodemographische Daten	
Anzahl (N)	44
Alter (Jahre), M (SD)	69,1 (7,3)
Altersspanne (Jahre)	60 - 88
Bildung (Jahre), M (SD)	15,4 (2,2)
Geschlecht (w/m)	29/15

Tabelle 2 Deskriptive Daten

Deskriptive Daten	
Körperliche Aktivität (ENMO mg/Tag)	27,0 (6,6)
Hippocampusvolumen links (mm³), M (SD)	2058,3 (300,1)
Hippocampusvolumen rechts (mm³), M (SD)	2342,3 (303,9)

4.2 Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz

Voxel-weise TBSS-Analysen zeigten keinen Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz, weder für FA- noch für MD-Werte.

4.3 Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem Hippocampusvolumen

Robuste Regressionsanalysen zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem am Gesamthirnvolumen normalisierten Volumen des linken Hippocampus ($z = 3,5$; $p = .002$). Zudem zeigte sich ein Trend für einen positiven Zusammenhang zwischen dem normalisierten Volumen des rechten Hippocampus und der körperlichen Aktivität ($z = 1,67$; $p = .095$) (siehe Abbildung 2).

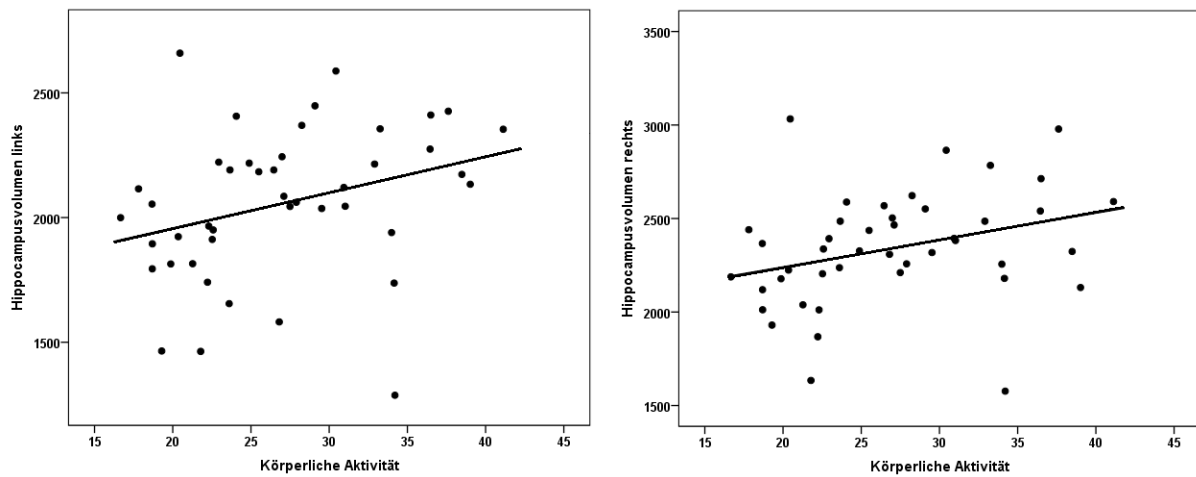


Abbildung 4 Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität (Euklidische Norm minus 1, ENMO) und dem am Gesamthirnvolumen normalisierten Hippocampusvolumen (ohne Berücksichtigung von möglichen konfundierenden Variablen).

5 Diskussion

Da die Zusammenhänge zwischen struktureller Integrität der weißen Substanz und des Hippocampusvolumens mit körperlicher Aktivität im Alter noch nicht ausreichend gut verstanden sind, soll diese Arbeit weiter zu deren Verständnis beitragen.

5.1 Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Integrität der weißen Substanz

Die weiße Substanz nimmt im Laufe des normalen Alterungsprozesses ab. Damit gehen Einbußen in Bereichen wie dem Gedächtnis und den Exekutivfunktionen einher, an denen die weiße Substanz maßgeblich beteiligt ist {Bennett & Madden, 2014, Gold et al., 2010, Charlton et al., 2006}.

Es existiert bereits eine Vielzahl von Studien, die allerdings aufgrund ihrer subjektiven Verfahren zur Datenerhebung, wie beispielsweise einfachen Fragebögen, kaum eine homogene und vergleichbare Datenlage ergeben.

Die körperliche Aktivität kann als ein Maß des allgemeinen Aktivitätslevels gesehen werden. Dem Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und hirnstrukturellen Parametern unterliegen zahlreiche neurobiologische Mechanismen. Beispielsweise führt die gesteigerte Aktivität zu einer konstanten Steigerung von neurotrophen Faktoren, im Speziellen aus dem Hirn stammende neurotrophe Faktoren (BDNF) {Huang et al., 2014}.

BDNF sorgt nachweislich für eine erhöhte Plastizität der Synapsen und normale Synapseneliminierung {Cao et al., 2007; Singh et al., 2008}.

Außerdem konnte sowohl in Mäusen als auch Menschen beobachtet werden, dass BDNF einen neuroprotektiven Einfluss auf die weiße Substanz ausübt {Husson et al., 2005; Weinstock-Guttman et al., 2007}.

Auch die Proliferation von Progenitorzellen, die für die Bildung neuer Oligodendrozyten sorgen und somit die kontinuierliche Myelinisierung der Nervenfasern ermöglichen könnte auf ein hohes Aktivitätslevel zurückzuführen sein {Kriyakiarana et al., 2010}. Das wiederum würde die Integrität der weißen Substanz erheblich steigern. Körperliche Aktivität ist darüber hinaus an positiven Effekten auf das kardiovaskuläre System beteiligt. Vor allem der Erhalt der arteriellen Elastizität und der Stabilität der Gefäßwände können durch körperliche Aktivität erzielt werden {McDonnell et al., 2013}. Der Erhalt der vaskulären Gesundheit kann einen enormen Vorteil für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung im Gehirn bieten, wodurch es zu einer Steigerung der Integrität weißer Substanz kommen könnte {Sexton et al., 2016}.

In den meisten Studien kam man zu dem Ergebnis, dass es eine positive Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und der Veränderung hirnstruktureller Parameter wie dem Volumen der weißen Substanz gibt {Kramer et al., 2006; Hillman et al., 2008; Colcombe et al., 2006; Gow et al., 2012; Tseng et al., 2013b}.

Auch wenn negative Ergebnisse veröffentlicht wurden, konnten die oben beschriebenen Resultate durch Metaanalysen bestätigt werden {Torres et al., 2015; Sexton et al., 2016}. Studien zur Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem Volumen der weißen Substanz sind zum einen häufiger und liefern zudem einheitlichere und dadurch besser vergleichbare Daten. Ergebnisse aus Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Integrität der weißen Substanz beschäftigen liefern demgegenüber sehr heterogene Ergebnisse. Zahlreiche Studien fanden positive Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und globaler, sowie regionaler FA der weißen Substanz in gesunden Älteren Probanden {Gow et al., 2012; Johnson et al., 2012; Liu et al., 2012}. Außerdem wurde ebenso von negativen Assoziationen zwischen körperlicher Aktivität und regionaler MD der weißen Substanz berichtet {Tseng et al., 2013a}. Genauso gibt es demgegenüber auch Studien, die keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der körperlichen Aktivität und der mikrostrukturellen Beschaffenheit der weißen Substanz ermittelten {Voss et al., 2013; Burzynska et al., 2014b; Tian et al., 2014}.

Da fortschreitendes Alter vergesellschaftet ist mit zunehmendem Abbau in der Mikrostruktur der weißen Substanz, nahm man an, dass die Bedeutung der Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und der Integrität der weißen Substanz womöglich erst in besonders hohem Alter zum Tragen kommt {Sexton et al., 2016}.

Dabei geht es höchstwahrscheinlich eher um globale als um ausschließlich regional begrenzte Areale weißer Substanz {Wolf et al., 2020}.

Eine Korrelation zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der Integrität der weißen Substanz in älteren Probanden konnte bereits nachgewiesen werden {Johnson et al., 2012}.

In unserer Studie ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Integrität der weißen Substanz und der körperlichen Aktivität der Probanden ermitteln. Was sich nicht bestätigte war die Hypothese eines messbaren Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und der Integrität der weißen Substanz, weder für FA- noch für MD-Werte.

Damit sei aber kein Anspruch auf Absolutheit erhoben. Diverse andere Studien kamen zu einem Ergebnis, das auf positive Tendenzen der Zusammenhänge schließen lässt {Sexton et al., 2016; Wolf et al., 2020}. Es wird angenommen, dass erst ab einem gewissen Alter (über

75 Jahre) signifikante Auswirkungen der körperlichen Aktivität auf die Integrität weißer Substanz nachweisbar werden.

Sicherlich muss man dazu die Bedingungen, unter denen die jeweiligen Daten der Studien erhoben wurden, betrachten. Zum einen ist die Stichprobengröße entscheidend, die in unserer Studie mit N=44 verhältnismäßig niedrig ist. Zum anderen sind aber auch die Auswertungsmethoden sehr individuell verschieden und führen somit nicht zu einheitlichen und direkt vergleichbaren Ergebnissen. Außerdem wiesen alle Teilnehmer ein solides Bildungsniveau auf, was nicht als gesellschaftlicher Querschnitt gesehen werden kann. Was zudem von Relevanz ist, ist die Tatsache, dass die Probanden unserer Studie was das Alter betrifft sehr nah beieinander lagen und auch kognitiv auf einem ähnlichen Niveau waren.

Daraus lässt sich erneut die bereits oben erwähnte Vermutung herleiten, dass eine messbare Veränderung in der Integrität der weißen Substanz möglicherweise erst in höherem Alter auftritt {Wolf et al., 2020, Sexton et al., 2016}. Somit müsste man die Studie um Probanden erweitern, die eher im fortgeschrittenen Alter (>75 Jahre) sind.

5.2 Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Hippocampusvolumen

In den letzten Jahren war der Hippocampus das Hauptthema vieler Studien.

Das liegt vor allem darin begründet, dass die Speicherung neuer Informationen sowie die Organisation des Gedächtnisses {Eichenbaum, 2017} maßgeblich in diesem Hirnareal stattfinden. Eine Beeinträchtigung in diesem Hirnareal kann negative Auswirkungen auf die Fähigkeit, sich neue Dinge einzuprägen oder zu erlernen, zur Folge haben. Derartige Einbußen bedeuten für ältere Menschen, bei denen die oben genannten Fähigkeiten mit der Zeit nachlassen, meist ein Ende ihrer Autonomie und den Beginn des Abhängigkeitsverhältnisses beispielsweise in Pflegeheimen. Im Hinblick auf die immer älter werdende Bevölkerung {Administration on Aging, 2005} ist es also nur verständlich, dass die Forschung ein enormes Interesse an den genauen Mechanismen hat.

Schon vor längerer Zeit konnte eine Abnahme des Volumens im Bereich des Hippocampus mit der Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht werden {Ball et al., 1985}. Ferner hat man später beobachtet, dass ein signifikanter Volumentrückgang im Bereich des Hippocampus häufig in Zusammenhang mit psychischen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Major Depression, Alzheimer oder Parkinson gebracht werden konnte {Videbach et al., 2004; Sawyer et al., 2012; Camicioli et al., 2003; Jack et al., 2004}. Die Atrophie des Hippocampus stellt nach dem National Institute on Aging-Alzheimer's Association sogar den Hauptbiomarker in der Diagnostik einer Alzheimer Erkrankung dar. Überdies dient er im Verlauf einer bestehenden

Alzheimer Erkrankung als Hilfsmittel zur Einstufung des Schweregrades und des Verlaufs {Jack et al., 2004}.

Da man sich eine regelmäßige sportliche Betätigung als protektive Maßnahme zur Verhinderung neurodegenerativer und demenzieller Erkrankungen vorstellt {Driscoll et al., 2009, Hersi et al., 2017}, wurde bereits häufig die Veränderung des hippocampalen Volumens in Abhängigkeit von der körperlichen Fitness der Probanden untersucht. Fettleibigkeit in hohem Alter wird mit dem Risiko der Entwicklung einer Demenzerkrankung in Verbindung gebracht {Langa et al., 2017; Wu et al., 2016; Albanese et al., 2017}. Dies lässt die Annahme zu, dass ein aktiver und gesundheitsbewussterer Lebensstil diesem Risiko entgegenwirken könnte. Im Großen und Ganzen umfassen die immer wieder benannten Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Demenzerkrankung folgende Parameter: hohes Alter, weibliches Geschlecht, geringes Bildungslevel und niedriger sozialer Stand {Wu et al., 2016}. Komorbiditäten chronischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, vaskuläre Erkrankungen oder psychiatrischer Erkrankungen steigern die Wahrscheinlichkeit dafür eine Demenzerkrankung zu entwickeln {Wu et al., 2016}. Insbesondere Diabetes Typ 2 und anhaltende Hypertonie in mittlerem Alter (>140mmHg, durchschnittliches Alter 55 Jahre) stellen bedeutende Risikofaktoren für eine spätere Demenzentwicklung dar {Livingston et al., 2020; Latimer et al., 2017}.

Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass temporale Regionen auch bei gesunden Menschen im Laufe des Lebens und besonders mit zunehmendem Alter physiologischen Schrumpfungsprozessen unterworfen sind. Der Hippocampus gilt dabei als besonders betroffen {Du et al., 2006; Fjell et al., 2014; Fjell et al., 2009; Fjell et al., 2013; Raz et al., 2005; Resnick et al., 2003}.

Das Hippocampusvolumen eines Erwachsenen verringert sich durchschnittlich um etwa 0,86% pro Jahr {Raz et al., 2004b}. Es handelt sich nicht um eine lineare Schrumpfung. Bei Personen unter 50 Jahren kommt es zu einem jährlichen Volumenverlust von durchschnittlich circa 0,51%. Wohingegen die Abnahme des Volumens innerhalb eines Jahres ab einem Alter von über 50 Jahren im Schnitt bereits 1,18% beträgt {Raz et al., 2004b}. Bei Menschen, die milde kognitive Beeinträchtigungen (MCI = mild cognitive impairment) und Alzheimer Demenz aufweisen beträgt die Schrumpfung per anno sogar 3-5% {Jack et al., 1998, Mungas et al. 2005}.

Das Volumen des Hippocampus wird im Verlauf des Lebens durch viele Faktoren bestimmt, die vom individuellen Lifestyle und der Gesundheit abhängig sind. Beispielsweise durch Depression {O'Brien et al., 2004}, Hypertonie {Raz et al., 2005}, chronischen Alkoholabusus {Beresford et al. 2006}, Hormonpräparate {Erickson et al., 2005} und chronischen Stress {McEwan, 2006; Gianaros et al. 2007}. Dies führt zu der Annahme, dass ein Abbau im

Volumen des Hippocampus keine unaufhaltsame und unbeeinflussbare Veränderung darstellt, sondern dass eine Umstellung der bisherigen Gewohnheiten präventive oder sogar reversible Effekte haben könnte {Erickson et al. 2009}.

Mit unserer Studie konnte ein eindeutig positiver Einfluss körperlicher Aktivität auf das Volumen des linken Hippocampus gezeigt werden. Zudem lässt sich im rechten Hippocampus zumindest ein Trend für einen positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Volumenzunahme erkennen (Abbildung 4).

Schon seit längerer Zeit gehen einige Studien davon aus, dass körperliche Aktivität einen protektiven Einfluss auf das kardiovaskuläre System hat und somit auch im Alter den zerebralen Blutfluss begünstigt. Beispielsweise konnte durch aerobes Training eine Steigerung des zerebralen Blutflusses {Chapman et al., 2013}, der Perfusion {Maass et al., 2015}, insbesondere des Hippocampus {Burdette et al., 2010} und eine Erhöhung des Hippocampusvolumens erreicht werden. Eine bessere Perfusion ist direkt verknüpft mit einem größeren Hippocampusvolumen {Thomas et al., 2012}.

Damit korreliert eine bessere Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen aus dem Blut. Aerobes Training steigert die Gedächtnisfunktion und Neurogenese {Pereira et al., 2007; Erickson et al., 2009}. Dies würde bedeuten, dass die Atrophie im Hippocampus, die wie andere neurodegenerative Prozesse weitgehend auf Zellschrumpfungen und Veränderungen in der Vaskularisierung innerhalb des Gehirns basiert {Thomas et al., 2012}, durch körperliche Aktivität teilweise aufgehalten werden kann. Schon zwölf Monate kardiovaskulärer Fitness führten in einer Studie bei den Probanden zwischen 59 und 81 Jahren zu einer Zunahme des hippocampalen Volumens um circa 2% {Erickson et al., 2011}. Verglichen mit der jährlichen Schrumpfung des Hippocampusvolumens ab einem Alter von 50 Jahren, die Raz et al. mit etwa 1,18% angeben würde dies bedeuten, dass sich der Abbau aufhalten und sogar ein Volumengewinn erzielen ließe.

Neben der Steigerung der Vaskularisierung und der somit besseren Sauerstoffzufuhr im Hirn, geht man von weiteren Mechanismen aus, die für eine Volumenzunahme verantwortlich sind.

In Studien mit Mäusen konnte man zeigen, dass Mäuse, die im Laufrad aktiv waren, eine erhöhte Zellproliferation aufwiesen und die Zellen im Bereich des gyrus dentatus eine längere Überlebensdauer hatten {Van Praag et al., 1999; 2005}. Es konnte außerdem eine erhöhte Produktion von im Speziellen aus dem Hirn stammenden neurotrophen Faktoren (BDNF) {Huang et al., 2014} im Hippocampus festgestellt werden {Neeper et al., 1995, Cotman and Berchtold, 2002, Berchtold et al., 2005}.

Auch Erickson et al. fanden in ihrer 2011 veröffentlichten Studie einen Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der Zunahme des Hippocampusvolumens. Sie konnten

wie Van Praag et al. 1999 und 2005 besonders im anterioren Bereich des Hippocampus, in dem der gyrus dentatus liegt, eine Volumenzunahme verzeichnen. Im gyrus dentatus kommt es vor allem zur Zellproliferation {Van Praag et al., 2005; Creer et al., 2010; Li et al., 2008}.

Die oben bereits erwähnten BDNF können im Serum nachgewiesen werden und dessen Freisetzung wird durch eine gesteigerte Perfusion nach körperlicher Aktivität begünstigt {Neeper et al., 1995}. Höhere Serumkonzentrationen korrelieren mit besserer Gedächtnisfunktion sowie größerem Hippocampusvolumen {Erickson et al., 2010}. Da BDNF die Zellproliferation im gyrus dentatus also im vorderen Bereich des Hippocampus steigert bedeutet eine Volumenzunahme des Hippocampus eine höhere Konzentration an BDNF im Serum {Erickson et al., 2011}. BDNF sorgt überdies für eine Ausbreitung der dendritischen Zellen {Lee et al., 2001; Pencea et al., 2001} und die Gedächtnisbildung {Figurov et al., 1996; Kang und Schuman, 1996; Pang et al., 2004} und somit ebenfalls wieder für eine Volumenzunahme. Zudem vermutet man, dass vermehrt der Insulin Like Growth Factor (IGF-1) {Trejo et al., 2007} durch BDNF aktiviert wird und es infolgedessen auch zu einer verbesserten Aufnahme von Glucose im Gehirn kommt {Correia et al., 2013}.

Eine Longitudinalstudie von Mungas et al. aus dem Jahre 2005 untermauert die Annahme, dass ein kleineres Hippocampusvolumen demnach mit einem früheren Auftreten von Gedächtniseinbußen einhergeht. Möglicherweise könnte das im Umkehrschluss heißen, dass bei bestehenden pathologischen Veränderungen ein größeres Hippocampusvolumen Resilienz vor weiterem Abbau in Bezug auf die kognitive Leistung bietet. Auf Basis dessen wurde das Hippocampusvolumen bereits als „dynamischer Resilienzfaktor“ beschrieben {Wolf et al., 2018; Stern, 2017}.

Dies beschreibt den mutablen Einfluss des Hippocampusvolumen als Resilienzfaktor in Abhängigkeit vom Ausmaß etwaiger Pathologien.

Die körperliche Aktivität wurde entsprechend den oben beschriebenen Annahmen und Ergebnissen, schon mehrfach nachweislich mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer Erkrankung und Abbau der kognitiven Leistung in Verbindung gebracht {Horn et al., 1993; Kramer et al., 2006; Hillman et al., 2008; Buchman et al., 2012}. Da der Hippocampus zudem eine wichtige Rolle bei der Speicherung neuer Informationen und bei der Organisation des Gedächtnisses spielt {Eichenbaum, 2017}, stellt ein hohes Aktivitätslevel demzufolge einen erheblichen und kostengünstigen Lifestylefaktor dar, durch den man die Resilienz gegenüber altersbedingtem kognitivem Leistungsverlust steigern kann. Die Modifikation des Hippocampusvolumens durch körperliche Aktivität könnte im gesunden Alterungsprozess zu einem Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass auch bei kognitiv gesunden älteren Erwachsenen bei größerem Hippocampusvolumen eine merklich bessere Gedächtnisleistung vorlag {Dekhtyar et al., 2017}.

Harrison et al., 2018; Head et al., 2008; Zimmermann et al., 2008}. Eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit im höheren Alter würde zu mehr Autonomie und Flexibilität im Alter führen, was in einer immer älter werdenden Gesellschaft von enormer Aktualität ist.

Die Datenlage auf dem Gebiet ist sehr heterogen. Anders als die oben aufgeführten Studien gibt es auch Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Hippocampusvolumen aufzeigen konnten {Nieman et al., 2014; Honea et al., 2009; Smith et al., 2011}.

Aufgrund uneinheitlicher Messverfahren zur Evaluierung der einzelnen Daten fällt es schwer einen direkten Vergleich der Studien untereinander herzustellen, da unstandardisierte Datenerhebungen auch zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben werden.

Eine Erhebung mittels Fragebogen ist beispielsweise weitaus ungenauer als eine objektive Messung. Deshalb haben wir mit dieser Studie versucht eine homogenere Datenlage zu schaffen, indem wir uns auf objektivere Messverfahren gestützt haben. Die Beurteilung der körperlichen Aktivität erfolgte nicht allein mittels Fragebögen in Papierform, sondern zudem durch Aktigraphie. Somit konnte einer subjektiven Einschätzung des Aktivitätslevels durch die einzelnen Probanden entgegengewirkt werden.

5.3 Limitationen der Studie

Die eher kleine Stichprobengröße von N=44 geht mit einer verhältnismäßig kleinen statistischen Power einher. Die resultierenden Ergebnisse sollten anhand einer größer angelegten Studie erneut bekräftigt werden.

Die Probanden dieser Studie wiesen hinsichtlich ihrer allgemeinen Intelligenz eine gewisse Homogenität auf. Es handelte sich im Durchschnitt um eher höher gebildete Personen mit Hochschulabschluss. Somit ist kein Rückschluss auf die allgemeine Bevölkerung, die alle Bildungsschichten umfasst, möglich.

Der Anteil männlicher (n=15) und weiblicher (n=29) Teilnehmer unterschied sich in dieser Studie. Auch wenn die Analysen für einen möglichen Effekt des Geschlechts kontrolliert wurden, sollten die Ergebnisse anhand einer Stichprobe ohne diese Differenz in der Geschlechterverteilung überprüft werden.

Auch andere Maße für körperliche Aktivität, z.B. detaillierte anamnestische Angaben oder die Messung der körperlichen Fitness durch eine Bestimmung der maximalen Sauerstoff-Aufnahme-Kapazität könnten die körperliche Aktivität möglicherweise besser wiedergeben und vergleichbarer machen. Die Analysen zur strukturellen Integrität der weißen Substanz sollten möglicherweise nur auf diejenigen subkortikalen Hirnareale beschränkt werden, die in

direktem Zusammenhang mit den zugrundeliegenden motorischen Netzwerkaktivitäten stehen.

Desweiteren umfasste die hier ausgewertete Kohorte wenig Probanden, die über 75 Jahre alt waren, sodass die möglicherweise erst in höherem Alter nachweisbare Veränderung in Bezug auf die Integrität der weißen Substanz nur eine Tendenz und Vermutung darstellen kann.

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund der Fragestellung

Einerseits steigt die Inzidenz von Demenzerkrankungen aufgrund der demographischen Entwicklung, denn das Alter ist der stärkste Risikofaktor für eine Demenzentwicklung. Auf der anderen Seite erbrachten verschiedene bevölkerungsbasierte Untersuchungen in den letzten Jahren einen auf den ersten Blick kontraintuitiven Rückgang der Demenzhäufigkeit. Dies konnte mit dem seit der Nachkriegszeit steigenden Bildungsniveau und dem besseren Gesundheitsverhalten in Zusammenhang gebracht werden. Nicht nur die Bildung und die konsequente Therapie von sog. vaskulären Risikofaktoren haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Zudem konnte die größere Bedeutung, die weiteren modifizierbaren Risikofaktoren beigemessen wurde, die präventive Stärkung der Resilienz gegenüber kognitivem Abbau und Demenzentwicklung aufzeigen. Die körperliche Aktivität stellt einen dieser gut etablierten protektiven Faktoren dar. Die vorliegende Arbeit geht vor diesem Hintergrund der Frage nach, ob und inwiefern das Hippocampusvolumen und die strukturelle Integrität der zerebralen weißen Substanz mit der körperlichen Aktivität bei Älteren assoziiert sind – und sich diese hirnstrukturellen Parameter möglicherweise als Surrogatmarker für präventive, die kognitive Resilienz stärkende Interventionen, erweisen können. Die vorliegende Arbeit ist Teil der AgeGain-Studie (BMBF-FKZ:01GQ1425B), die Mechanismen und Modulatoren von Transfer kognitiver Trainingseffekte im normalen Altern untersucht. In dieser kontrollierten, längsschnittlichen und multizentrischen Kohortenstudie durchliefen kognitiv gesunde ältere Probanden ein intensives kognitives Training und es wurden neben den demographischen Charakteristika neuropsychologische Untersuchungen, Untersuchungen zur körperlichen Aktivität sowie hirnstrukturelle und -funktionelle Aufnahmen (strukturelle und funktionelle kraniale MRT) durchgeführt.

6.2 Methoden

Vor der kognitiven Trainingsphase wurden bei allen Probanden (kognitiv gesunde Ältere ab 60 Jahre) a) eine Messung der körperlichen Aktivität über einen Zeitraum von einer Woche mittels Aktigraphen (GENEActive) am Handgelenk und b) eine strukturelle MRT des Schädels mit diffusion tensor imaging (DTI) durchgeführt. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Aktivität und der strukturellen Integrität der weißen Substanz (quantifiziert durch die DTI Parameter Fraktionelle Anisotropie, FA, und Mean diffusivity, MD) erfolgte anhand von voxelweisen linearen Regressionsanalysen mithilfe der Software Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Das Hippocampusvolumen wurde mithilfe der Software SPM8 und der VBM8 toolbox bestimmt. Graue und weiße Substanz wurden in den Standardraum (MNI standard space) transferiert und für das Gesamthirnvolumen adjustiert. Die Untersuchung des

Zusammenhangs zwischen der körperlichen Aktivität und dem normalisierten Hippocampusvolumen erfolgte mithilfe von robusten Regressionsanalysen (abhängige Variable: Hippocampusvolumen; unabhängige Variable: körperliche Aktivität; Kontrollvariable: Alter, Geschlecht). Es wurden separate Analysen für das linke und das rechte Hippocampusvolumen gerechnet.

6.3 Ergebnisse

In die Analysen wurden 44 Probanden (29 weiblich) eingeschlossen mit einem mittleren Alter von $69,1 \pm 7,3$ Jahre. Die Altersspanne betrug 60-88 Jahre, die Bildungsjahre $15,4 \pm 2,2$, Jahre. Es konnte kein Zusammenhang von struktureller Integrität der weißen Substanz und der körperlichen Aktivität nachgewiesen werden. Robuste Regressionsanalysen erbrachten einen positiven Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und dem linken Hippocampus ($z = 3,5$; $p = .002$).

6.4 Diskussion

Die Hypothesen der explorativen Untersuchung konnten nur teilweise bestätigt werden. Der fehlende Zusammenhang zwischen der Integrität weißer Substanz und körperlicher Aktivität könnte methodisch mit der Bestimmung der körperlichen Aktivität (eine Woche Aktigraphie) als auch der Bestimmungsweise der Integrität der weißen Substanz (Bestimmung der gesamten weißen Substanz intrakraniell) zusammenhängen. Andere Maße für körperliche Aktivität, z.B. detaillierte anamnestische Angaben oder die Messung der körperlichen Fitness durch eine Bestimmung der maximalen Sauerstoff-Aufnahme-Kapazität bilden den Aspekt der körperlichen Aktivität möglicherweise besser ab. Auch wäre zu überlegen, ob Analysen zur strukturellen Integrität der weißen Substanz nicht besser auf diejenigen subkortikalen Hirnareale zu beschränken wären, die mit den zugrundeliegenden motorischen Netzwerkaktivitäten in direktem Zusammenhang stehen. Auch könnten die Ergebnisse durch die geringe Größe und relativ starke Homogenität der Probandengruppe mitbegründet sein, die nicht repräsentativ für die ältere Bevölkerung ist, sondern eher die besser ausgebildeten, gesundheitsbewusst lebenden Älteren („best ager“) abbildet. Aufbauend auf den dargestellten Ergebnissen besteht weiterer Forschungsbedarf zur Klärung der Fragen, ob sich die strukturelle Integrität der weißen Substanz und das Volumen des Hippocampus als Surrogatmarker für präventive Effekte von körperlicher Aktivität in Bezug auf geistigen Abbau und Demenzentwicklung bei Älteren erweisen können.

7 Literaturverzeichnis

- Administration on Aging, US Department of Health and Human Services. A profile of Older Americans. 2005. Available at: <http://www.aoa.gov/PROF/Statistics/profile/2005/profiles2005.asp>
- Anblagan, D., Valdes Hernandez, M. C., Ritchie, S. J., Aribisala, B. S., Royle, N. A., Hamilton, I. F., Cox, S. R., Gow, A. J., Pattie, A., Corley, J., Starr, J. M., Munoz Maniega, S., Bastin, M. E., Deary, I. J. & Wardlaw, J. M. (2018): Coupled changes in hippocampal structure and cognitive ability in later life. *Brain Behav* 8:1-13.
- Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M. et al. (2017): Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8: 165-78.
- Aljondi, R., Szoek, C., Steward, C., Yates, P., Desmond, P. (2018): A decade of changes in brain volume and cognition. *Brain Imaging Behav.* doi: 10.1007/s11682-018-9887-z
- Aljondi, R., Szoek, C., Steward, C., Gorelik, A., Desmond, P. (2020): The effect of midlife cardiovascular risk factors on white matter hyperintensity volume and cognition two decades later in normal aging women. *Brain Imaging and Behaviour* 14 (1):51-61.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1):95-113.
- Ball, M. J., Hachinskis, V., Fox, A., Kirshen, A. J., Fisman, M., Blume, W., Kral, V. A., Fox, H., Merskey, H. (1985): A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *The Lancet* 325(8419):14-16.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Lececk, M. D., Marsiske, M., Morris, J. N., Rebok, G. W., Smith, D. M., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., Willis, S. L. (2002): Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. *Journal of American Medical Association* 288:2271-2281.
- Bartzokis, G., Cummings, J. L., Sultzer, D., Henderson, V. W., Nuechterlein, K. H., Mintz, J. (2003): White matter structural integrity in health aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study. *Archives of neurology* 60 (3):393-398.
- Basser, P. J., Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111, 209-19.
- Beeson, M. F. (1920). Intelligence at Senescence. *Journal of Applied Psychology* 8 (2-3):219.
- Bennett, I. J., Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience* 276: 187-205. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.026

- Berchtold, N. C., Chinn, G., Chou, M., Kesslak, J. P., Cotman, C. W. (2005): Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2005; 133:853-861.
- Beresford, T. P., Arciniegas, D. B., Alfors, J., Clapp, L., Martin, B., Du, Y., Liu, D., Shen, D., Davatzikos, C. (2006): Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30:1866-1870.
- Buchman, A., Boyle, P., Yu, L., Shah, R., Wilson, R., Bennett, D. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 78, 1323-1329. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d35
- Burdette, J. H., et al. (2010): Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci* 2, 23.
- Burzynska, A. Z., Chaddock-Heyman, L., Voss, M. W., Wong, C. N., Gothe, N. P., Olson, E. A., et al. (2014a). Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS One* 9:e e107413. doi: 10.1371/journal.pone.0107413
- Burzynska, A. Z., Chaddock-Heyman, L., Voss, M. W., Wong, C. N., Gothe, N. P., Olson, E. A., et al. (2014b). Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS One* 9:e107413. doi: 10.1371/journal.pone.0107413
- Busch, M. (2011): Epidemiologie und Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren. *CardioVasc* 11, 32-38.
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., Kaye, J. A. (2003): Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord* 2003;18:784-90.
- Cao, L., Dhilla, A., Mukai, J., Blazeski, R., Lodovichi, C., Mason, C. A., et al. (2007). Genetic modulation of BDNF signaling affects the outcome of axonal competition in vivo. *Curr. Biol.* 17, 911-921. doi: 10.1016/j.cub.2007.04.040
- Chaddock-Heyman, L., Mackenzie, M. J., Zuniga, K., Cooke, G. E., Awick, E., Roberts, S., Erickson, K. I., McAuley, E., Kramer, A. F. (2015): Higher cardiorespiratory fitness levels are associated with greater hippocampal volume in breast cancer survivors. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 465.
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., Hart, J. J., Jr., Bartz, E. K., Didehbani, N., Keebler, M. W., Gardner, C. M., Strain, J. F., DeFina, L. F. & Lu, H. (2015): Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. *Cereb Cortex* 25:396-405.

- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 1166-1170. doi: 10.1093/gerona/61.11.1166
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., Webb, A., Jerome, G. J., Marquez, D. X., Elavsky, S., Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101:3316-21
- Correia, S. C., Perry, G., Castellani, R., Moreira, P. I. (2013): Is exercise-in-a-bottle likely to proffer new insights into Alzheimer's disease? *J Neurochem* 2013; 127: 4-6.
- Costandi, M. (2015): Das alternde Gehirn. 50 Schlüsselideen Hirnforschung
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C. (2002): Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002; 25:295-301.
- Craik, F. I. M. & Rose, N. S. (2012): Memory encoding and aging: A neurocognitive perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36:1729-1739.
- Creer, D. J., Romberg, C., Saksida, L. M., Van Praag, H., Bussey, T. J. (2012): Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:2367-2372.
- Deary, I. J., Yang, J., Davies, G., et al. (2012): Genetic contributions to stability and change in intelligence from childhood to old age. *Nature* 482(7384):212-215.
- Dekhtyar, M., Papp, K. V., Buckley, R., Jacobs, H. I. L., Schultz, A. P., Johnson, K. A., Sperling, R. A. & Rentz, D. M. (2017): Neuroimaging markers associated with maintenance of optimal memory performance in late-life. *Neuropsychologia* 100:164-170.
- Dennis, N. A. & Cabeza, R. (2008): Neuroimaging of healthy cognitive aging. In: Craik, F. I. & Salthouse, T. A. (Hrsg.) *The handbook of aging and cognition*. 3. Aufl. New York, Hove: Psychology Press, 1-54.
- Depp C. A., Jeste, D. V. (2006): Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:6-20.
- Depp, C. A., Jeste, D. V. (2009): Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Focus* 7 (1):137-150.
- Demografieportal des Bundes und der Länder, <https://www.demografieportal.de/DEFakten/lebenserwartung.html>
- Doherty, A., Jackson, D., Hammerla, N., Plötz, T., Olivier, P., Granat, M. H., et al. (2017): Large scale population assessment of physical activity using wrist worn accelerometers: the UK biobank study. *PLoS One* 12:e0169649. doi: 10.1371/journal.phone.0169649
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Kraut, M., Resnick, S. M. (2009): Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 72(22):1906-1913.

- Du, A. T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Jagust, W. J., Kramer, J. H., Reed, B. R., Miller, B. L., Norman, D., Chui, H. C. & Weiner, M. W. (2006): Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiol Aging* 27:733-40.
- Eichenbaum, H. (2017): Memory: Organization and Control. *Annu Rev Psychol* 68:19-45.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Raz, N., Korol, D. L., Scalf, P., Webb, A., Cohen, N. J., McAuley, E., Kramer, A. F. (2005): Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging* 2005; 26:1205-1213.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., White, S. M., Wójcicki, T. R., McAuley, E., Kramer A. F. (2009): Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*. 2009; 19:1030-9.
- Erickson, K. I., et al. (2009): Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology* 75:1415-1422..
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M. (2011): Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011:201015950
- Fields, R. D. (2008), White matter matters. *Scientific American* 298 (3):54-61.
- Figurov, A., Pozzo-Miller, L. D., Olafsson, P., Wang, T., Lu, B. (1996): Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* 381:706-709.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B. & Dale, A. M. (2009): One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci* 29:15223-31.
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M. & Walhovd, K. B. (2014): What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 117:20-40.
- Fjell, A. M., Westley, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B. & Alzheimer Disease Neuroimaging, I. (2013): Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiol Aging* 34:2239-47.
- FMRIB Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>
- Fraser, M. A., Shaw, M. E. & Cherbuin, N. (2015): A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *Neuroimage* 112:364-74.
- Frisoni, G. B., Jack, C. R., Bocchetta, M., Bauer, C., Frederiksen, K. S., Liu, Y., et al. (2015): The EADC-ADNI Harmonized Protocol for manual hippocampal segmentation on magnetic resonance: evidence of validity. *Alzheimer's & Dementia*, 11(2):111-125.

- Ghisletta, P., Rabbitt, P., Lunn, M. & Lindenberger, U. (2012): Two thirds of the age-based changes in fluid and crystallized intelligence, perceptual speed, and memory in adulthood are shared. *Intelligence* 40:260-268.
- Glisky, E. L. (2007): Changes in cognitive function in human aging. *Brain aging: Models, methods, and mechanisms*:3-20.
- Gorbach, T., Pudas, S., Lundquist, A., Oradd, G., Josefsson, M., Salami, A., de Luna, X. & Nyberg, L. (2017): Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. *Neurobiol Aging* 51:167-176.
- Goebel, R. (2011): Pfadfinder durch die weiße Substanz. *Spektrum der Wissenschaft, Gehirn und Geist* 6/2011
- Gow, A. J., Bastin, M. E., Maniega, S. M., Hernández, M. C. V., Morris, Z., Murray, C., et al. (2012): Neuroprotective lifestyles and the aging brain: activity, atrophy and white matter integrity. *Neurology* 79:1802-1808.
- Habib, R., Nyberg, L. & Nilsson, L. G. (2007): Cognitive and non-cognitive factors contributing to the longitudinal identification of successful older adults in the betula study. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 14:257-73.
- Harrison, T. M., Maass, A., Baker, S. L. & Jagust, W. J. (2018): Brain morphology, cognition, and beta-amyloid in older adults with superior memory performance. *Neurobiol Aging* 67:162-170.
- Head, D., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M. & Raz, N. (2008): Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology* 22:491-507.
- Hedden, T., Gabrieli, J. D. E. (2004): Insights into the aging mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2):87-96.
- Hedman, A. M., van Haren, N. E., Schnack, H. G., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. (2012): Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 33:1987-2002.
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., Krewski, D. (2017): Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* 2017; 61: 143-87.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., Kramer, A. F. (2008): Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58-65. doi: 10.1038/nrn2298
- Hollingworth, H. L. (1927): Mental growth and decline.
- Horn, R., Ostertun, B., Hasse-Sander, I., Solymosi, L., Reiser, M., Möller, H. J. (1993): Hippocampus Atrophie (CCT, MRT) als früher Hinweis auf eine Alzheimer'sche Erkrankung. In: *Biologische Psychiatrie der Gegenwart*, 417-421.

- Huang, T., Larsen, K., Ried-Larsen, M., Moller, N. and Andersen, L. B. (2014): The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: a review. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 24, 1-10. doi: 10.1111/sms.12069
- Husson, I., Rangon, C.-M., Lelievre, V., Bemelmans, A.-P., Sachs, P., Mallet, J., et al. (2005): BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic challenge. *Cereb. Cortex* 15, 250-261. doi: 10.1093/cercor/bhhh127
- Jack, C., Shiung, M., Gunter, J., O'Brien, P., Weigand, S., Knopman, D., et al. (2004): Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004;62:591-600.
- Jack, C., Jr., Peterson, R. C., Xu, Y., O'Brien P.C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Kokmen, E. (1998): Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 993-999.
- Johnson, N. F., Kim, C., Clasey, J. L., Bailey, A., Gold, B. T. (2012): Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *NeuroImage*, 59(2), 1514-1523. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.032
- Jokinen, H., Ryberg, C., Kalska, H., Ylikoski, R., Rostrup, E., Stegmann, M. B., Waldemar, G., Madureira, S., Ferro José, M., Van Straaten, E. C. W. (2007): Corpus callosum atrophy is associated with mental slowing and executive deficits in subjects with age-related white matter hyperintensities: the LADIS Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78(5):491-496.
- Jones, H. E., Conrad, H. S. (1933): The growth and decline of intelligence: a study of a homogeneous group between the ages of ten and sixty. *Genetic Psychology Monographs*.
- Kang, H., Schuman, E. M. (1996): A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 273: 1402-1406.
- Langa, K. M., Larson, E. B., Crimmins, E. M., Faul, J. D., Levine, D. A., Kabeto, M. U., Weir, D. R. (2017): A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* January 01; 177(1): 51-58. Doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6807.
- Kramer, A. F., Erickson, K. I., and Colcombe, S. J. (2006): Exercise, cognition and the aging brain. *J. Appl. Physiol.* 101:1237-1242. doi: 10.1152/jappphysiol.00500.2006
- Krityakiarana, W., Espinosa-Jeffrey, A., Ghiani, C., Zhao, P., Topaldjikian, N., Gomez-Pinilla, F., et al. (2010): Voluntary exercise increases oligodendrogenesis in spinal cord. *Int. J. Neurosci.* 120, 280-290. doi: 10.3109/00207450903222741

- Latimer, C. S., Keene, C. D., Flanagan, M. E., et al. (2017): Resistance to Alzheimer disease neuropathologic changes and apparent cognitive resilience in the Nun and Honolulu-Asia Aging Studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 458-66.
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K., Hempstead, B. L. (2001): Regulation of cell survival by secreted proneutrophins. *Science* 294: 1945-1948.
- Li, Y., et al. (2008): TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron* 59: 399-412.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerland, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G. et al. (2020): Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
- Liu, Z., Farzinfar, M., M Katz, L., Zhu, H., B Goodlett, C., Gerig, G., et al. (2012): Automated voxel-wise brain DTI analysis of fitness and aging. *Open Med. Imaging J.* 6:80-88. doi: 10.2174/1874347101206010080
- McDonnell, B. J., Maki-petaja, K. M., Munnery, M., Wilkinson, I. B., Cockroft, J. R., and Eniery, C., M. (2013): Habitual exercise and blood pressure: age dependency and underlying mechanisms. *Am. J. Hypertens.* 26, 334-341. doi: 10.1093/ajh/hps055
- McEwan, B. S. (2006): Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8: 367-381.
- Menai, M., Van Hees, V. T., Elbaz, A., Kivimaki, M., Singh-Manoux, A., and Sabia, S. (2017): Accelerometer assessed moderate-to-vigorous physical activity and successful ageing: results from the whitehall II study. *Sci Rep.* 7, 45772. doi: 10.1038/srep45772
- Miguelles, J. H., Rowlands, A. V., Huber, F., Sabia, S., and van Hees, V. T. (2019): GGIR: a research community-driven open source R package for generating physical activity and sleep outcomes from multi-day raw accelerometer data. *J. Meas. Phys. Behav.* 2, 188-196. doi: 10.1123/jmpb.2018-0063
- Microstructural Imaging Group, University College London, UK, <http://web4.cs.ucl.ac.uk/research/medic/camino/pmwiki/pmwiki.php>, 08-31.2012
- Mungas, D., Harvey, D., Reed, B. R., Jagust, W. J., DeCarli, C., Beckett, L., Mack, W. J., Kramer, J. H., Weiner, M. W., Schuff, N., Chui, H. C. (2005): Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005; 65: 565-571.
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Fletcher, E., Jagust W., J. (2006): White matter changes compromises prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *Journal of cognitive neuroscience* 18 (3): 418-429.
- Neeper, S. A., Gomez-Pinilla, F., Choi, J., Cotman, C. (1995): Exercise and brain neurotrophins. *Nature.* 1995; 373: 109.

- O'Brien, J. T., Lloyd, A., McKeith, I., Gholkar, A., Ferrier, N. (2004): A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2081-2090.
- Pang, P. T., et al. (2004): Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 306: 487-491.
- Park, D., Schwarz, N. (2012): *Cognitive Aging: A Primer*. Philadelphia, PA: Psychology Press.
- Park, D. C. & Reuter-Lorenz, P. (2009): The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 60, 173-96.
- Pencea, V., Bingaman, K. D., Wiegand, S. J., Luski, M. B. (2001): Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 21: 6706-6717.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R., Small, S. A. (2007): An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 5638-5643.
- Persson, N., Ghisletta, P., Dahle, C. L., Bender, A. R., Yang, Y., Yuan, P., Daugherty, A. M. & Raz, N. (2016): Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: The bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. *Neuroimage* 126, 15-26.
- Pruessner, M., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Bruce Pike, G. & Lupien, S. J. (2007): The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Res* 155:1-10.
- Pudas, S., Josefsson, M., Rieckmann, A. & Nyberg, L. (2018): Longitudinal Evidence for Increased Functional Response in Frontal Cortex for Older Adults with Hippocampal Atrophy and Memory Decline. *Cereb Cortex* 28:936-948.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. & Acker, J. D. (2005): Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 15:1676-89.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A. Acker, J. D. (2004a): Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 25, 377-396. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00118-0
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Head, D., Kennedy, K. M., Acker, J. D. (2004b): Differential aging of the medial temporal lobe; a study of a five-year change. *Neurology* 62, 433-438. doi: 10.1212/01.WNL.0000106466.09835.46

- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F., Acker, J. D. (2003): Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *Am J Neuroradiol* 24, 1849-1856.
- Reichstadt, J., Depp, C. A., Palinkas, L. A., Jeste, D. V. (2007): Building blocks of successful aging: a focus group study of older adults' perceived contributors to successful aging. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 194-201. doi: 10.1097/JGP.0b013e318030255f
- Reuter-Lorenz, P. A. & Lustig, C. (2016): Working Memory and Executive Functions in the Aging Brain. In: Cabeza, R., Nyberg, L. & Park, D. C. (Hrsg.) *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Park, D. C. (2010): Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 65:405-15.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014): How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev* 24:355-70.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B. & Davatzikos, C. (2003): Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience* 23:3295-3301.
- Rietveld, C. A., Medland, S. E., Derringer, J., et al. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science*. 2013; 340(6139):1467-1471.
- Rietveld, C. A., Esko, T., Davies, G., et al. (2014): Common genetic variants associated with cognitive performance identified using the proxy-phenotype method. *Proc Natl Acad Sci USA*; 111(38):13790-13794.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., Hawkes, D. J. (1999): Nongrid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 18, 712-721. doi: 10.1109/42.796284
- Rosano, C., Venkatraman, V. K., Guralnik, J., Newman, A. B., Glynn, N. W., Launer, L., Taylor, C. A., Williamson, J., Studenski, S., Pahor, M., Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J Gerontol Ser A Biol. Med. Sci.* 2010;65:glq038
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L. G. (2005): Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging* 20:3-18.
- Salthouse, T. A. (1996): The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 103:403-28.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M. & Berisch, D. E. (2003): Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen* 132:566-94.

- Salthouse, T. A., (2011): Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol Bull* 137:753-84.
- Salthouse, T. A. (2010): Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc.* 16, 754-60. doi: 10.1017/S1355617710000706
- Sanders, G. J., Boddy, L. M., Sparks, S. A., Curry, W. B., Roe, B., Kaehne, A., et al. (2019): Evaluation of wrist and hip sedentary behaviour and moderate-to-vigorous physical activity raw acceleration cutpoints in older adults. *J. Sports Sci.* 37, 1270-1279. doi: 10.1080/02640414.2018.1555904
- Sawyer, K., Corsetino, E., Sachs-Ericsson, N., Steffens, D. C. (2012): Depression, hippocampal volume changes, and cognitive decline in a clinical sample of older depressed outpatients and non-depressed control. *Aging Ment Health* 2012;16:753-62.
- Schuster, L., Essig, M. & Schroder, J. (2011): Normales Altern und seine Bildgebungskorrelate. *Radiologe* 51:266-72.
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., and Johansen-Berg, H. (2016): A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *NeuroImage* 131, 81-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.071
- Singh, K. K., Park, K. J., Hong, E. J., Kramer, B. M., Greenberg, M. E., Kaplan, D. R., et al. (2008): Developmental axon pruning mediated by BDNF-p75NTR-dependent axon degeneration. *Nat. Neurosci.* 11, 649-658. doi: 10.1038/nn.2114
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006): Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31, 1487-1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J. & Whalley, L. J. (2004): What provides cerebral reserve? *Brain* 127, 1191-9.
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J. & Whalley, L. J. (2006): Generality and specificity in cognitive aging: a volumetric brain analysis. *Neuroimage* 30:1433-40.
- Stark, S. M. & Stark, C. E. L.(2016): The Aging Hippocampus. In: Cabeza, R., Nyberg, L. & Park, D. C. (Hrsg.) *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press.
- Stern, Y. (2002): What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society* 8:448-460.
- Stern, Y. (2006): Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- Stern, Y., Rakitin, B. C., Habeck, C., Gazes, Y., Steffener, J., Kumar, A., Reuben, A. (2012): Task difficulty modulates young-old differences in network expression. *Brain Res* 1435:130-45.

- Stern, Y. (2013): Cognitive reserve: Theory and applications.
- Stern, Y. (2017): An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav* 11, 410-416.
- Thomas, A. G., Dennis, A., Bandettini, P. A., Johansen-Berg, H. (2012): The effects of aerobic activity on brain Structure. *Front Psychol* 2012; 3: 86.
- Thorndike, E. L., Bregman, E. O., Tilton, J. W. & Woodyard, E. (1928): Adult learning.
- Tian, Q., Erickson, K. I., Simonsick, E. M., Aizenstein, H. J., Glynn, N. W., Boudreau, R. M. et al. (2014): Physical activity predicts microstructural integrity in memory-related networks in very old adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69:1284-1290. doi: 10.1093/gerona/glt287
- Tisserand, D. J., Visser, P. J., van Boxtel, M. P. J. & Jolles, J. (2000): The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. *Neurobiology of Aging* 21:569-576.
- Torres, E. R., Strack, E. F., Fernandez, C. E., Tumey, T. A., and Hitchcock, M. E., (2015). Physical activity and white matter hyperintensities: a systematic review of quantitative studies. *Pre. Med. Rep.* 2:319-325. doi: 10.1016/j.pmedr.2015.04.013
- Trejo, J. L., Piriz, J., Llorens-Martin, M. V., Fernandez, A. M., Bolos, M., LeRoith, D. et al. (2007): Central actions of liver-derived insulin-like-growth-factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 1118-1128.
- Tseng, B. Y., Gundapuneedi, T., Khan, M., Diaz-Arrastia, R., Levine, B., Lu, H., et al. (2013a): White matter integrity in physically fit older adults. *NeuroImage* 82:510-516. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.011
- Van Hees, V. T., Fang, Z., Langford, J., Assah, F., Mohammad, A., da Silva, I. C., et al. (2014): Autocalibration of accelerometer data for free-living physical activity assessments. *J. Appl. Physiol.* 117, 738-744. doi: 10.1152/jappphysiol.00421.2014
- Van Hees, V. T., Gorzelniak, L., Leon, E. C. D., Eder, M., Pias, M., Taherian, S., et al. (2013): Separating movement and gravity components in an acceleration signal and implications for the assessment of human daily physical activity. *PLoS One* 8:e61691. doi: 10.1371/journal.pone.0061691
- Van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F. H. (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neuroscience.* 1999; 2: 266-270.
- Van Praag, H., Schubert, T., Zhao, C., Gage, F. H. (2005): Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 25: 8680-8685.
- Videbach, P., Ravnkilde, B. (2004): Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
- Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., (2013): The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in

- older adults: Results of one-year exercise intervention. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2972-2985. doi: 10.1002/hbm.22119
- Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., Tamano-Blanco, M., Abdelrahman, N., Badgett, D., Durfee, J., et al. (2007): Immune cell BDNF secretion is associated with white matter volume in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 188, 167-174. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.06.003
- Wolf, D., Fischer, F. U., Riedel, D., Knaepfen, K., Kollmann, B., Kocabayoglu, M., Brüggem, K., Teipel, S., Tüscher, O., Binder, H., Mierau, A., Fellgiebel, A. (2020): The Impact of Age on the Association Between Physical Activity and White Matter Integrity in Cognitively Healthy Older Adults. *Front. Aging Neurosci.* 12:579470. doi: 10.3389/fnagi.2020.579470.
- Wolf, D., Tüscher, O., Teipel, S., Mierau, A., Strüder, H., Drzezga, A., et al. (2018): Mechanisms and modulators of cognitive training gain transfer in cognitively healthy aging study protocol of the aging study. *Trials* 19:337. doi: 10.1186/s13063-018-2688-2
- Wolf, D., Fischer, F. U., Fellgiebel, A. & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2018): A methodological approach to studying resilience mechanisms: demonstration of utility in age and Alzheimer's disease-related brain pathology. *Brain Imaging Behav.* doi: 10.1007/s11682-018-9870-8.
- Wolf, D., Bocchetta, M., Preboske, G. M., Boccardi, M., Grothe, M. J., (2017):
Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Reference standard space hippocampus labels according to the European Alzheimer's Disease Consortium-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative harmonized protocol: Utility in automated volumetry. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):893-902. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.009. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28238738.
- Wu, Y.-T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M. B., Skoog, I., Brayne, C. (2016): Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*; 15: 116-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00092-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00092-7).
- Zimmerman, M. E., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Katz, M. J., Verghese, J., Buschke, H., Derby, C. A. & Lipton, R. B. (2008): Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology* 70:1594-600

8 Tabellarischer Lebenslauf

AKADEMISCHER WERDEGANG

Studium der Zahnmedizin

2014 – 2019

Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

06.07.2019 Zahnärztliche Prüfung	Note: gut
28.09.2016 Zahnärztliche Vorprüfung	Note: gut
24.09.2015 Naturwissenschaftliche Prüfung	Note: sehr gut

Studium der Rechtswissenschaften

10.02.2012 – 31.07.2012

Westfälische-Wilhelms-Universität Münster

Erlangung der Hochschulreife

2002 – 2011

Carl-Humann-Gymnasium Essen-Steele

01.07.2011 Allgemeine Hochschulreife	Note: 1,6
--------------------------------------	-----------

BERUFLICHER WERDEGANG

Vorbereitungsassistentin in Weiterbildung Oralchirurgie

Seit 01.10.2021

Dental Team Oberbayern MVZ – in Mühldorf am Inn

Vorbereitungsassistentin in Weiterbildung Oralchirurgie

26.07.2021-30.09.2021

Praxis für Oralchirurgie in Mühldorf am Inn

Vorbereitungsassistentin

01.07.2021-25.07.2021

Praxis für Oralchirurgie in Mühldorf am Inn

Vorbereitungsassistentin

01.11.2020 – 30.06.2021

MKG Praxis in München

Vorbereitungsassistentin

01.08.2019 – 31.10.2020

Zahnarztpraxis in Frankfurt

AUSBILDUNG

Rettungssanitäter NRW

01.2014 – 03.2014

ResQuality-Institut für präklinische

Notfallmedizin in Essen

Rettungshelfer NRW

09.2012 – 10.2012

Johanniter-Unfall-Hilfe e.V.

Johanniter-Akademie

Bildungsinstitut Essen