

**Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch**

Akute Regulation des neurotrophen Faktors BDNF nach einer
submaximalen Belastung älterer T2DM Patienten auf dem Fahrrad-
ergometer und durch Exergaming im Vergleich

Eine randomisierte Studie im 2 x 2 crossover Design

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Daria Leonie Schäfer
aus Bonn

promoviert am 17. Januar 2020

Alle in dieser Arbeit angegebenen Untersuchungen und Interventionen der klinischen Studie sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. sportwiss. Christian Brinkmann von mir selbst durchgeführt worden.

Bei der Auswertung der laborchemischen Messergebnisse wurde ich durch die Mitarbeiter des Labors des Instituts für Kreislaufforschung der Deutschen Sporthochschule Köln angeleitet.

Danksagung

Mein großer Dank gilt Dr. Christian Brinkmann und Prof. Dr. Klara Brixius für die sehr gute Betreuung während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit, von der Themenfindung bis hin zur Dissertationsschrift.

Außerdem danke ich den medizinisch-technischen Angestellten des Analytischen Labors des Instituts für Molekulare und zelluläre Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln für Ihre Unterstützung bei den Blutabnahmen und der Auswertung der Ergebnisse.

Weiterhin danke ich den Probanden der Studie, ohne deren sportliches Engagement diese Arbeit nicht hätte zustande kommen können.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	11
1.1 Rationale der Studie.....	11
1.2 Diabetes mellitus Typ II.....	11
1.2.1 Definition und Epidemiologie	11
1.2.2 Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Demenz.....	13
1.3 Brain-derived neurotrophic factor.....	16
1.3.1 Definition.....	16
1.3.2 Vorkommen und Freisetzung.....	16
1.3.3 Physiologische Wirkung	18
Signaltransduktion.....	18
Neurogenese.....	20
Neuronale Plastizität	21
1.3.4 Erkrankungen mit Fehlregulation von BDNF	23
Neurodegenerative Erkrankungen	23
Diabetes mellitus	23
Kardiovaskuläre Erkrankungen	24
1.4 VEGF und IGF-1 als weitere neurotrophe Faktoren	24
1.5 Fragestellung der Studie	25
2 Material und Methoden	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.1.1 Demografische und anthropometrische Variablen	27
2.1.2 Medizinische Variablen	28
2.1.3 Leistungsdiagnostik und Trainingsplanung.....	30
2.1.4 Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit	31
2.2 Hilfsmittel und Geräte	31
2.3 Studiendesign.....	31

2.4 Studienablauf	32
2.4.1 Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer	33
2.4.2 Ausdauerbelastung durch Exergaming	34
2.5 Molekularbiologische Untersuchungen.....	37
2.6 Statistische Analysen	40
3 Ergebnisse.....	41
3.1 Brain-derived neurotrophic factor.....	41
3.2 Vascular endothelial growth factor	43
3.3 Insulin like growth factor 1	44
3.4 Herzfrequenz- und Laktatwerte.....	46
4 Diskussion.....	48
4.1 Diskussion der Ergebnisse und Hypothesen	48
Effekte von submaximalem Exergaming und Radfahren auf BDNF in T2DM.....	48
Effekte von submaximalem Exergaming und Radfahren auf andere neurotrophe Faktoren (VEGF, IGF-1) in T2DM.....	50
Effekte von submaximalem Exergaming und Radfahren auf Herzfrequenz und Laktat in T2DM.....	51
4.2 Einschränkungen der Studie	53
4.2.1 Patientenkollektiv	53
4.2.2 Studiendesign und -durchführung	54
Auswahl und Kontrolle des Belastungsniveaus	54
Peripher venöse Blutabnahme und Analyse der BDNF-Werte mittels ELISA.....	55
4.3 Aktuelle Forschung bezüglich des Effekts von Sport auf BDNF und auf die kognitive Leistungsfähigkeit in T2DM.....	56
4.3.1 Bedeutung von BDNF in T2DM	57
4.3.2 Akute BDNF Regulation durch verschiedene Sportarten.....	59
4.3.3 Positive Effekte von akuter und langfristiger Hochregulation von BDNF in T2DM.....	61
Transienter versus langfristiger BDNF-Anstieg.....	61
Studienlage zur Auswirkung von Training auf Kognition.....	62

Potentielle präventive Effekte von Training auf AD/ Demenz.....	64
4.4 Schlussfolgerung: Sport als Prävention gegen Demenz	67
4.5 Ausblick: BDNF als Therapeutikum	69
5 Zusammenfassung	72
6 Literaturverzeichnis	75
7 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	85
8 Anhang	86
8.1 Abbildungsverzeichnis	86
8.2 Tabellenverzeichnis	88
9 Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer Demenz
AGE	Advanced glycation end products
APOE ε4	Typ 4 Allel des Apolipoproteins
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body mass index
BZ	Blutzucker
CA	Karzinom
Chol. ges.	Gesamtcholesterin
CREB	Cyclic AMP-response-element-binding protein
CRP	C-reaktives Protein
CSVD	Cerebral small vessel disease
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DAG	Diazylglycerol
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ERK	Extracellular signal-regulated Kinase
Grb-2	Growth factor receptor-bound protein-2
GSK 3	Glykogen Synthase Kinase 3
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1
HDL	High density Lipoprotein
HRP	Horse raddish Peroxidase
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Insulin-like growth factor 1

IL-6	Interleukin-6
Ins(1,4,5)P3	Inositol(1,4,5)-trisphosphat
IRS-1/2	Insulin Rezeptor Substrat-1
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density Lipoprotein
LRP-1	Lipoprotein receptor-related protein-1
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MW	Mittelwert
NGF	Nerve growth factor
NO	Nitric Oxid
NPP	Nucleus pulposus prolaps
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OSA	Obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom
p75NtR	p75-Neurotrophin-Rezeptoren
PI-3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKB	Proteinkinase B
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
ROS	Reactive oxygen species
SD	Standardabweichung
Shc	Src-homology 2-domain containing adaptor protein
T2DM	Typ-2 Diabetes mellitus
Tab.	Tabelle
TAG	Triazyglyzeride
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

TrK	Tropomyosin-related-Kinase
TrKB	Tropomyosin-related-Kinase B
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Rationale der Studie

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Effekt von Sport auf die Regulation von brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und auf die kognitive Leistungsfähigkeit in Typ-2 Diabetes Patienten (T2DM), die einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz unterliegen [8].

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität sich günstig auf die kognitive Funktion auswirkt [11]. In diesem Zusammenhang spielt BDNF eine besondere Rolle, da es als Schlüsselmolekül für neuronale Plastizität und belastungsinduzierte Neurogenese gilt [47]. Ein akuter BDNF-Anstieg kann ebenso durch kognitive Aufgaben hervorgerufen werden [50].

Die zugrunde liegende klinische Studie untersucht die akute Regulation des neurotrophen Faktors BDNF nach einer submaximalen Belastung älterer T2DM Patienten auf dem Fahrradergometer und durch Exergaming im Vergleich. So wird versucht herauszufinden, ob eine Kombination aus körperlicher Aktivität mit kognitiven Komponenten im Exergaming bei älteren T2DM zu einer höheren Freisetzung von BDNF führt, als eine rein muskuläre Belastung durch die Fahrradergometrie. Exergaming setzt sich zusammen aus den Worten „Exercise“ und „gaming“ und bedeutet in dieser Studie ein spielerisches Ausdauertraining durch Videospiele mit der Wii®-Konsole an Fernsehgeräten.

Im Folgenden soll der wissenschaftliche Hintergrund der Studie erörtert werden.

1.2 Diabetes mellitus Typ II

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Diabetes Typ-II entsteht durch eine verminderte Insulinwirkung aufgrund einer Insulinresistenz peripherer Gewebe [100]. Aus dieser anfänglichen Insulinresistenz entwickelt sich durch die reaktiv gesteigerte Hyperinsulinämie ein zunächst relativer Insulinmangel, der später in einen absoluten Insulinmangel übergehen kann. Als Ursache werden derzeit eine genetische Veranlagung (mehr als 50%ige Wahrscheinlichkeit einer Vererbung [85]) und zusätzliche manifestationsfördernde Faktoren angesehen. Diese umfassen unter anderem ein hohes Lebensalter, Lebensstilfaktoren (sozialer Status,

Bewegungsmangel, ballaststoffarme und fettreiche Kost, Rauchen) sowie das metabolische Syndrom [20]. Der Typ II-Diabetes ist typischerweise eine Erkrankung des älteren und übergewichtigen Menschen. Zur Diagnostik des Diabetes mellitus (DM) erfolgt eine Blutabnahme. Bestimmt wird der Hba1c-Wert, der als Blutzuckergedächtnis fungiert und die Blutzuckerwerte der letzten 8-12 Wochen darstellen kann [100]. Die Diagnose eines DM gilt bei einem Hba1c-Wert von $\geq 6,5\%$, einem Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl oder einer Glukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl zwei Stunden nach dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) als gesichert [20, 100]. Eine chronische Hyperglykämie kann vielfältige Langzeitschäden der kleinen Gefäße (Mikroangiopathien) und der großen Gefäße (Makroangiopathien) mit sich ziehen. Zu den Mikroangiopathien zählen die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie sowie das diabetische Fußsyndrom. Zur Makroangiopathie zählen die koronare Herzerkrankung mit einem Myokardinfarkt als Komplikation, die arterielle Verschlusskrankheit von Hirnarterien mit der Gefahr eines Schlaganfalls sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit [100]. Vor dem Hintergrund dieser schwerwiegenden diabetischen Folgeschäden kommen einer engen Blutzuckereinstellung mittels Lifestyleänderungen, regelmäßigen ärztlichen Kontrollen sowie einer medikamentösen Therapie eine besondere Bedeutung zu.

Laut der aktuellen Ausgabe des Diabetes-Atlas der International Diabetes Federation (IDF) betrug die Prävalenz von DM in Deutschland 2017 7,5% (6,1%-8,3%) [56] und liegt damit im europäischen Vergleich an zweiter Stelle [94]. Bis 2045 kann mit einem Anstieg der Prävalenz von DM in Europa um 16% gerechnet werden [56]. Von den an Diabetes Erkrankten sind nach Schätzungen rund 90 % Typ-II Diabetiker [56]. Jährlich kamen nach vertragsärztlichen Abrechnungsdaten von 2012-2014 jeweils 500.000 Neuerkrankte T2DM hinzu [45].

Damit kommt der Primärprävention zur Reduzierung der Inzidenz eine große Bedeutung zu. Aufgrund des hohen Anteils an Typ II-Diabetikern, die besonders häufig unter Langzeitschäden leiden, muss aber auch die Sekundärprävention, die bei bereits stattgehabter Erkrankung Langezeitschäden durch den DM zu verhindern versucht, ausgebaut und verbessert werden. Bei beiden Präventionsarten spielt neben Lifestyleveränderungen und regelmäßigen ärztlichen Kontrollen Sport eine große Rolle.

1.2.2 Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Demenz

Vielfältige Metaanalysen und systematische Reviews fanden eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit und ein erhöhtes Vorkommen von Demenzen bei Diabetikern verglichen mit gesunden Kontrollgruppen [8, 13, 25, 25, 95]. Dies gilt für die Alzheimer Demenz (AD), aber auch für vaskuläre Demenzen [13, 25]. Das **Risiko** eines Diabetikers an jedweder Demenz zu erkranken, ist je nach Metaanalyse gegenüber der Normalbevölkerung um das 1,51 fache bis 2 fache erhöht [25, 27, 70]. Das Risiko eines Diabetikers an Alzheimer zu erkranken, ist um das 1,46 fache und das Risiko für eine vaskuläre Demenz um mehr als das Doppelte gegenüber der gesunden Kontrollgruppe erhöht [25].

Über die **Ursachen** hierfür gibt es verschiedene Hypothesen. In der Literatur mehren sich Hinweise auf Überschneidungen in der Pathophysiologie von Alzheimer und DM [11, 27, 30, 80, 124, 130]. Dies umfasst metabolische und inflammatorische Veränderungen, verstärkten oxidativer Stress, vaskuläre Komplikationen, hohe Cholesterinlevel, IGF-1 Signalwege, bestimmte Moleküle sowie genetische Komponenten [80, 124]. Auf die verschiedenen Hypothesen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Zunächst zu den prinzipiellen Mechanismen in der **Entstehung von Alzheimer**: Hier sind neben einer Gehirnatrophie die Akkumulation von extrazellulären, sogenannten senilen Plaques aus β -Amyloid, sowie intrazellulären Proteinablagerungen aus Tau-Fibrillen relevant [124]. Einer Akkumulation dieser neurotoxischen Moleküle folgt ein Absterben von Neuronen sowie schlussendlich eine Hirnatrophie.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine periphere oder zentrale **Insulinresistenz** zur Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen bei T2DM beiträgt [13, 27, 30, 80]. Zum einen könnte eine bei T2DM bestehende periphere Insulinresistenz mit der folgenden Hyperinsulinämie zu einer neuronalen Anreicherung toxischer Insulinmengen führen [27]. Die alternative Hypothese ist, dass eine neuronale, zentrale Insulinresistenz bei T2DM besteht, welche die Entstehung von Demenzen begünstigt [27]. In beiden Fällen kann davon ausgegangen werden, dass die physiologische protektive Insulinwirkung auf neuronale Zellen (über den neurotrophen Faktor IGF-1 vermittelt [11, 130]) durch die Insulinresistenz gehemmt ist und es zu einer Anfälligkeit für Schäden durch oxidativen Stress, sowie schlussendlich zur Apoptose von Neuronen und Synthese von Neurofibrillen aus Tau-Protein kommt [11, 27]. Die Insulinresistenz kann auch eine Resistenz gegen

neurotrophen Faktoren wie IGF-1 und BDNF bedingen, welche diesen Effekt verstärken können [27].

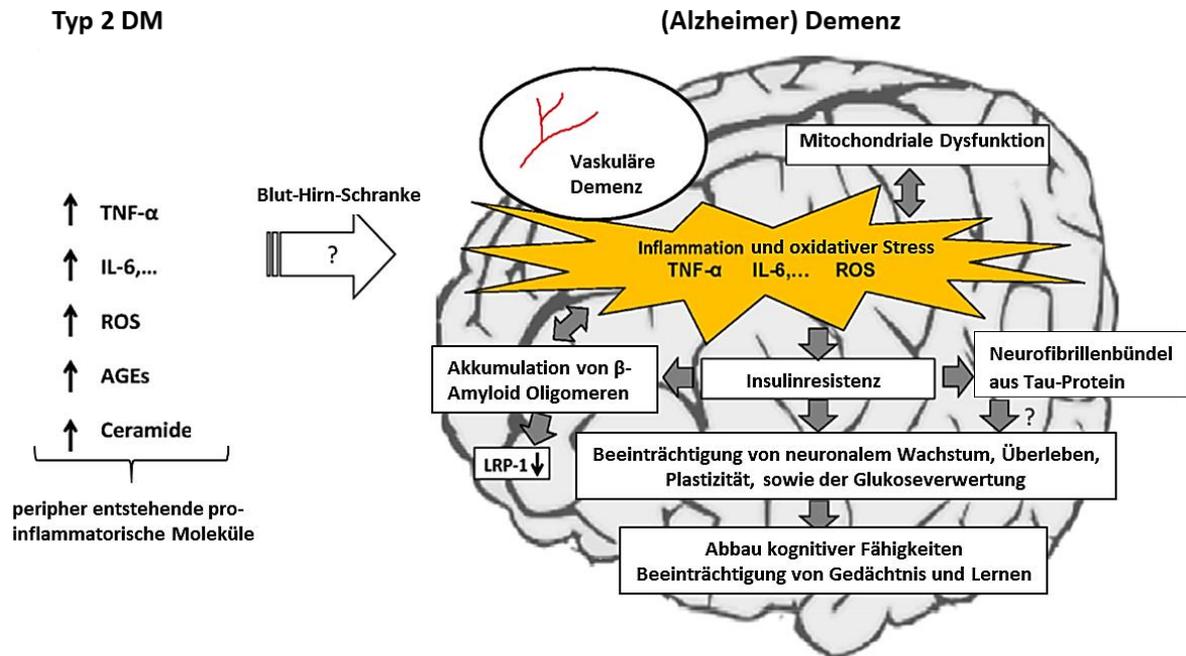


Abb. 1: Mögliche pathophysiologische Mechanismen, die sowohl in der Entstehung von DM als auch von Demenzen relevant sind. LRP-1 lipoprotein receptor-related protein-1. TNF-α Tumornekrosefaktor-α. IL-6 Interleukin-6. ROS reactive oxygen species (Sauerstoffradikale). AGEs advanced glycation end products. Modifiziert nach [11].

Außerdem kann es aufgrund **von metabolischen und inflammatorischen Veränderungen sowie oxidativem Stress** bei T2DM Patienten zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke kommen [11]. Dies wiederum resultiert in einer zentralen Anreicherung peripher entstandener pro-inflammatorischer Moleküle [11, 30, 80]. Über die Akkumulation des neurotoxischen β -Amyloid Oligomers im diabetischen Gehirn, durch mitochondriale Dysfunktion und durch eine Veränderung der Insulinresistenz des Gehirns kann es zu einem Absterben von Neuronen und der Genese einer Demenz kommen [8, 11, 19]. Als Trigger für die Entstehung der pro-inflammatorischen Moleküle werden **advanced glycation endproducts (AGE)** diskutiert [74, 130], die physiologisch vermehrt im Alter auftreten. Erhöhte AGEs wurden sowohl in senilen Plaques bei AD als auch Hyperglykämie-bedingt bei T2DM gefunden [27, 124] und sind potentiell zytotoxisch. Dies liegt unter anderem daran, dass sie oxidativen Stress und das Wachstum von β -Amyloid verstärken können [124]. Auch Komplikationen von DM können durch das Vorhandensein von AGEs aggravierern [27, 124].

Ebenso sind **vaskuläre Veränderungen und Komplikationen** wahrscheinliche Faktoren, die die Entwicklung von Demenzen, insbesondere der vaskulären Demenz, bei T2DM begünstigen [11, 13, 130]. Es wird angenommen, dass die vaskuläre Demenz vornehmlich durch eine Erkrankung kleiner Hirngefäße entsteht (cerebral small vessel disease, CSVD), bei der es auf Grund von Arteriosklerose, Thromboembolien, zerebralen Mikroblutungen und lakunären Infarkten zu einer verminderten Energieversorgung mit konsekutivem Absterben der Neurone kommt [11]. Diabetiker sind für diese Phänomene auf Grund von metabolischen Risikofaktoren prädisponiert: Hyperglykämie und Dyslipidämie (erhöhtes LDL, erniedrigtes HDL, erhöhtes Gesamtcholesterin), aber auch Hypertonie führen zu einer Überproduktion von freien Sauerstoffradikalen und einer verminderten Produktion des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (Nitric Oxid, NO) und somit letztendlich zur endothelialen Dysfunktion mit der Folge von CSVD oder anderen mikro- oder makrovaskulären Komplikationen (siehe 1.2.1) [11, 13].

Ferner führt die Dyslipidämie bei Diabetikern zu einer verstärkten Synthese von potentiell zytotoxischen Lipiden, sogenannten **Ceramiden**. Peripher entstehende Ceramide können die Blut-Hirn-Schranke überwinden (s. Abb. 1) und im zentralen Nervensystem (ZNS) pro-inflammatorische Zytokine anreichern, sowie folglich die Insulinresistenz verstärken. Es entsteht ein Circulus Vitiosus: Insulinresistenz → Dyslipidämie → Ceramid-synthese → proinflammatorische Zytokine → Insulinresistenz [11].

Des Weiteren werden **bestimmte Moleküle** wie die Proteinkinase B (PKB) und die Glykogen Synthase Kinase 3 (GSK 3) als gemeinsame Ursache von AD und DM diskutiert [27]. Die zentrale Insulinresistenz oder das peripher fehlende Insulin (je nach Hypothese, siehe oben) können zu einer vermehrten Expression des Moleküls **GSK 3** führen. In Gehirngewebe von Alzheimer Patienten wurde ebenfalls eine vermehrte Expression dieses Moleküls gefunden, welches das Tau-Protein phosphoryliert und so zur Entstehung der charakteristischen Tau-Fibrillen beiträgt [27]. GSK 3 hemmt außerdem ein Schlüsselmolekül für die neuroprotektive Funktion des neurotrophen Faktors IGF: **PKB**, auch Akt genannt. PKB vermittelt seine Wirkung durch pro-survival Transkriptionsfaktoren wie Cyclic AMP-response-element-binding protein (CREB) und kann darüber auch die Expression von BDNF kontrollieren [27]. Bei AD ist dieser Mechanismus vermindert (siehe 1.2.5 Signaltransduktion) [1, 91, 131].

Als letzte potentielle pathophysiologische Gemeinsamkeit von Demenz und T2DM sind **genetische Faktoren** zu nennen. In Studien hatten T2DM-Patienten, die Träger des Typ 4 Allel des Apolipoprotein (APOE ε4)-Genotyps sind, gegenüber Diabetikern ohne den APOE ε4-Genotyp ein gut doppelt so hohes Risiko, eine Demenz zu entwickeln [13, 58, 92].

Über die oben genannten Mechanismen, die aktuell noch Gegenstand intensiver Forschung sind, lässt sich ein Zusammenhang in der Pathogenese von Alzheimer und Typ-2-Diabetes annehmen.

1.3 Brain-derived neurotrophic factor

1.3.1 Definition

Brain-derived neurotrophic factor gehört wie vascular endothelial growth factor und Insulin-like growth factor-1 zur Familie der neurotrophen Faktoren. Neurotrophe Faktoren sind kleine Moleküle aus Polypeptiden, die als intrazelluläre Messenger fungieren und über eine Veränderung der Genexpression wirken [48, 115]. Sie sind essentiell für Wachstum, Entwicklung, Regulation und Remyelinisierung des zentralen und peripheren Nervensystems [99].

BDNF wurde 1982 erstmals aus Schweinehirnen extrahiert [6]. Die Entdecker Barde, Edgar und Thoenen beschreiben, das extrahierte BDNF fördere Überleben und Wachstum kultivierter sensorischer Neurone von Hühnern [6].

Seitdem fand eine beträchtliche Menge an Studien Hinweise auf eine zentrale Rolle von BDNF in der Gehirnentwicklung, dem Zellüberleben sowie in den molekularen Mechanismen der synaptischen Plastizität und der Neurogenese [14]. Näheres hierzu wird in Kapitel 1.3.3 erläutert.

1.3.2 Vorkommen und Freisetzung

BDNF ist im zentralen Nervensystem weit verbreitet. Es kommt im Hippocampus, Cortex, basalen Frontalhirn, Mesencephalon, Hypothalamus, Hirnstamm und Rückenmark vor [7]. Besonders hoch ist die Proteinexpression von BDNF im Hippocampus, dem Zentrum für Lern- und Gedächtnisinhalte des Gehirns [14]. Der Hippocampus ist eine dreischichtige Struktur (Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Subiculum) im medialen

Abschnitt des Temporallappens und somit Teil des Telencephalons (Großhirns, siehe Abb. 2). Der Hippocampus wird zum limbischen System gezählt, das für Gedächtnisinhalte und Emotionen zuständig ist, sowie vegetative Funktionen reguliert [50, 57].

BDNF wird außerdem noch von anderen Geweben wie Lunge, Herz, Leber, Milz, Niere und dem Gastrointestinaltrakt freigesetzt [7, 22, 34]. Ebenso findet eine BDNF Expression im Skelettmuskel statt [91].

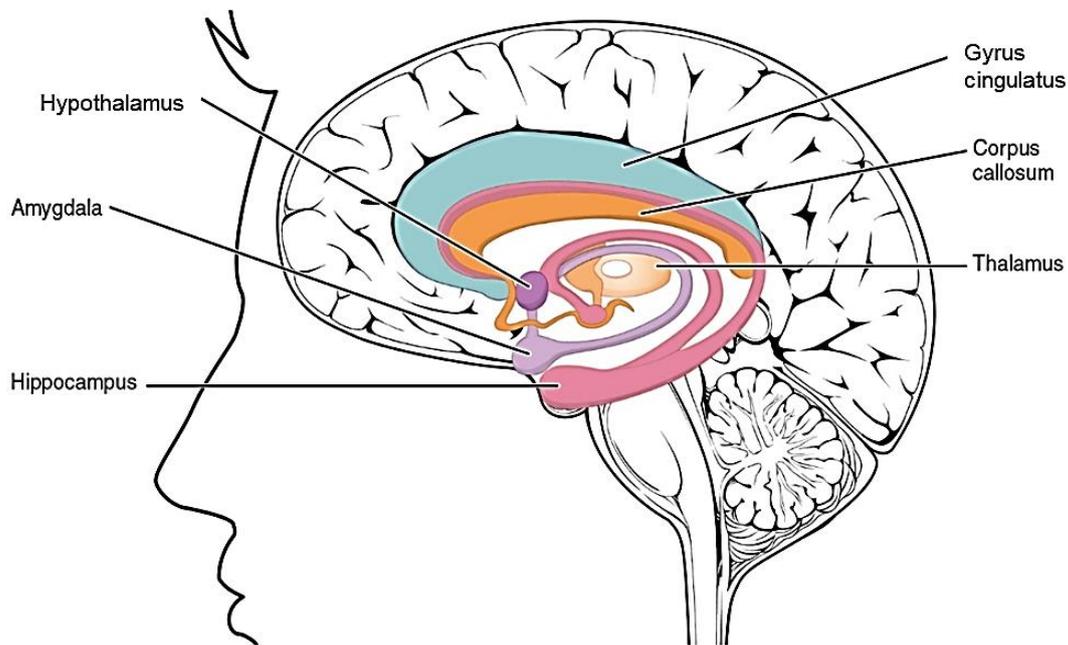


Abb. 2: Schematische Darstellung des limbischen Systems. Der Hippocampus erhält Afferenzen unter anderem vom Thalamus und leitet Efferenzen unter anderem zur Amygdala und zum Hypothalamus weiter [101].

Eine Bereicherung des Lebensumfelds [105], kontextuelles Lernen [50] sowie körperliche Aktivität [26, 47, 52, 65, 98, 119] stimulieren die BDNF-Freisetzung. Genauer gesagt führt die über diese Stimuli hervorgerufene neuronale Aktivität über Mechanismen der epigenetischen Regulation zu einer Stimulation der Transkription des BDNF-Gens: In der Promoterregion des BDNF-Gens findet eine Histon-Acetylierung und DNA-Methylierung statt [48]. In diese epigenetische Mechanismen sind zwei Moleküle involviert: cAMP-response-element-binding protein (CREB) und activated Phospho-MeCP2 binding-Protein [48]. CREB fungiert außerdem als Transkriptionsfaktor des BDNF-Gens (siehe 1.3.3 Signaltransduktion).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein belastungsinduzierter akuter transienter Anstieg der BDNF-Konzentration ein wichtiger Stimulus für die Induktion der Neurogenese im Hippocampus zu sein scheint [11, 125].

1.3.3 Physiologische Wirkung

BDNF hat einerseits eine zentrale Rolle für die Entwicklung des ZNS sowie deren Modulation im adulten Hirn. Das ist der Schwerpunkt dieses Abschnittes: Die Wirkung einer langfristig gesteigerten BDNF-Freisetzung auf die kognitive Leistungsfähigkeit und deren neuronaler Grundlage, der Neurogenese und Neuroplastizität. Andererseits wirkt BDNF auch peripher in den in Kapitel 1.3.2 genannten Geweben. Neben der BDNF-Wirkung auf das ZNS sollen in dieser Arbeit jedoch nur für T2DM relevante Veränderungen im Glukosestoffwechsel erwähnt werden (s. Kapitel 4.3.1).

Signaltransduktion

BDNF bewirkt eine intrazelluläre Signalübertragung über bestimmte Rezeptoren, sogenannte Tropomyosin-related-Kinase (TrK)-Rezeptoren und p75-Neurotrophin-Rezeptoren (p75NtR) [14, 62, 89, 99].

Bindet BDNF an TrK-Rezeptoren, kommt es über eine Rezeptor Dimerisierung und folgender Kinase Aktivierung zur Rezeptor Autophosphorylierung. So entstehen spezifische Bindungsstellen für Zielproteine, die dann intrazelluläre Signalkaskaden auslösen, die in Abbildung 3 näher erläutert werden [7, 14, 62, 89]. Diese drei Signalkaskaden wiederum aktivieren schlussendlich einen oder mehrere Transkriptionsfaktoren (cAMP-response-element-binding protein (CREB) und CREB-binding protein (CBP)), welche Gene codieren, die ihrerseits neuronale Plastizität, Neurogenese, Stressresistenz und Zellüberleben modulieren [1, 7].

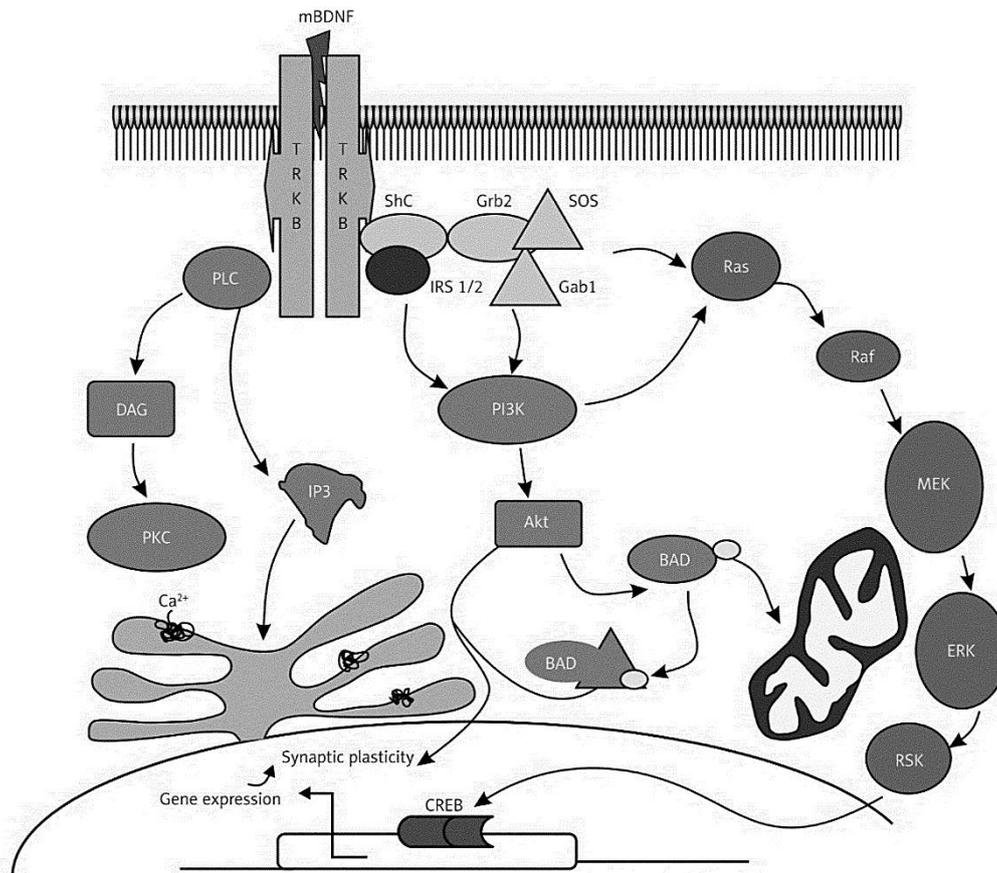


Abb. 3: Drei Signalwege von BDNF, welche die Transkriptionsfaktoren CREB und CBP aktivieren. So werden Gene transkribiert, die neuronale Plastizität, Neurogenese, Stressresistenz und Zellüberleben modulieren können[7].

- 1) Aktivierung von Insulin Rezeptor Substrat-1 (IRS-1/2), Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3K) und Proteinkinase B (Akt).
- 2) Aktivierung von src-homology 2-domain containing adaptor protein /growth factor receptor-bound protein-2 (Shc/Grb2), Ras, Raf, mitogen-activated protein kinase Kinasen (MEKs) und extracellular signal-regulated Kinase (ERKs).
- 3) Zielprotein Phospholipase C (PLC) bindet an den TrK-Rezeptor und aktiviert Inositol(1,4,5)-trisphosphat [Ins(1,4,5)P₃], Diacylglycerol (DAG) und Proteinkinase C (PKC).

Es wird angenommen, dass BDNF an TrK-Rezeptoren bindet, die sich in prä- oder postsynaptischen Membranen von glutamatergen Synapsen befinden [14, 16]. Durch die Bindung von BDNF an diese Synapsen werden Signale von exzitatorischen, glutamatergen Synapsen verstärkt, während Signale von inhibitorischen, GABAergen Synapsen geschwächt werden [14].

Ebenso kann BDNF an TrK-Rezeptoren auf Glia-Zellen binden (siehe Abb. 4). Über verschiedene Folgemechanismen kann es zum Wachstum der Axone, zur Zellzyklusaktivierung oder zum Zelltod kommen (über p75NtR-Rezeptoren in Verbindung mit

Tumornekrosefaktor). Ebenfalls kann sich eine Kalziumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum über Trk-Rezeptoren auf die neuronale Plastizität auswirken [14].

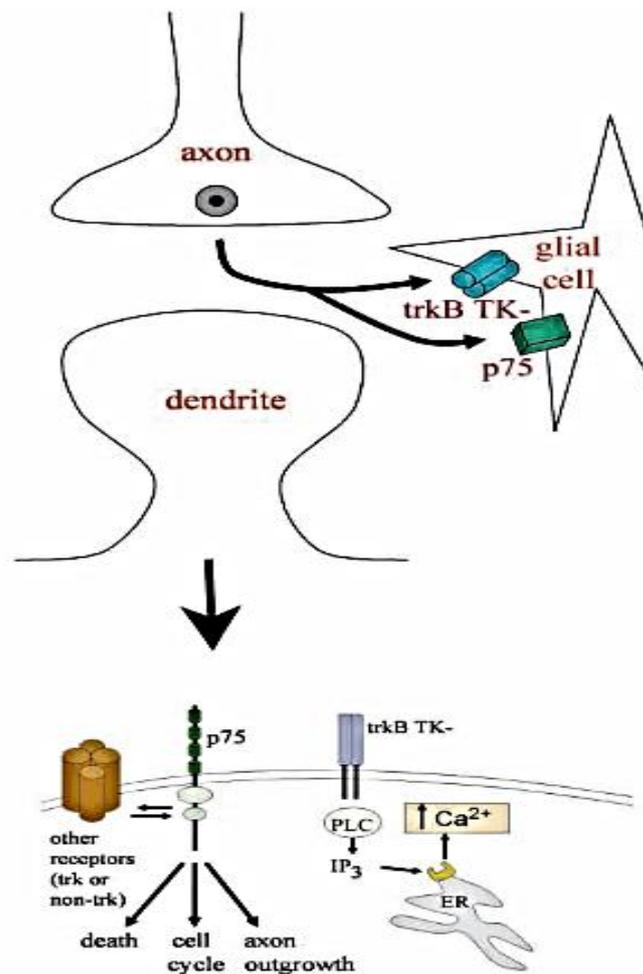


Abb. 4.: Potentielle Effekte einer Bindung von BDNF an p75NtR und Trk-Rezeptoren auf Gliazellen. Bindet BDNF an Trk-Rezeptoren, kann dies die Kalziumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum modulieren und so die Neuroplastizität fördern. Eine Bindung von BDNF an p75-Rezeptoren hingegen aktiviert andere Signalwege, die zum Wachstum des Axons, zur Zellzyklusaktivierung oder zum Zelltod (über TNF-Rezeptoren) führen können. Letztendlich können die Signalwege beider Rezeptoren zu Veränderungen in der synaptischen Übertragung führen. [14]

Neurogenese

BDNF unterstützt die Entstehung neuer Nervenzellen aus Vorläufer- oder Stammzellen während der Entwicklung des Nervensystems und im adulten Nervensystem (Neurogenese), die vornehmlich im Gyrus dentatus (Teil des Hippocampus) und im Bulbus olfactorius stattfindet [7, 83, 105]. In Studien führte eine exogene Gabe von BDNF zu einem Längenwachstum von Dendriten (Zytoplasmfortsätze von Zellen, die der Aufnahme von

elektrischen Reizen dienen), sowie zu einer Zunahme der Komplexität von Pyramidenzellen in der sich entwickelnden Sehrinde [7]. Eine in vivo Gabe von BDNF in ausgewachsenen Ratten zeigte in einer Studie von Pencea et al ein neuronales Wachstum vor allem in Striatum, Hypothalamus, Septum und Thalamus [93]. In Trauma-Modellen des ZNS bewirkte eine in vivo Gabe von BDNF eine Aktivierung der unter 1.3.3 genannten intrazellulären Mechanismen und folglich eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Neuronen vor allem im Hypothalamus [7]. Die Ergebnisse zeigen auf, wie wichtig für die Regulation von Proliferation und Differenzierung neuronaler Stammzellen und Progenitorzellen im adulten ZNS ist [105] – beispielsweise im Rahmen eines Traumas oder einer Ischämie durch einen Apoplex [93, 108].

Neuronale Plastizität

BDNF vermag außerdem die Formbarkeit und Anpassungsfähigkeit des Gehirns, die sogenannte neuronale Plastizität, zu unterstützen [7, 16, 65, 125]. Neuronale Plastizität bezeichnet die Fähigkeit von Synapsen, Neuronen und ganzen Hirnarealen, durch strukturelle und funktionelle Veränderungen auf Umwelteinflüsse und Verletzungen zu reagieren oder Neues zu erlernen [16, 19, 65]. Funktionelle Plastizität auf synaptischer Ebene (Umbau von Synapsen, stärkere Aktivierung dieser oder Änderung der Transmitterfreisetzung) wird unterschieden von struktureller Plastizität auf neuroanatomischer Ebene (Veränderungen der Dichte, Größe oder Dicke der weißen oder grauen Substanz des Kortex) [57] .

Ein Beispiel für funktionelle Plastizität auf zellulärer Ebene ist die Langzeitpotenzierung (LTP), ein zelluläres Modell des Langzeitgedächtnisses. Die LTP findet in den Pyramidenzellen des Hippocampus unter anderem durch eine BDNF-Bindung an Tropomyosin-related-Kinase-B (TrkB)-Rezeptoren statt [120] und führt durch einen Lernvorgang zu einer langanhaltenden Verstärkung synaptischer Erregbarkeit: Eine länger andauernde Reizserie führt zu einer stärkeren Depolarisation der Postsynapse. Daraufhin können sich durch Magnesiumionen blockierte NMDA-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran entblockieren und Kalzium kann nach intrazellulär strömen [7]. Dies führt zu einer Aktivierung von Enzymen, die die Empfindlichkeit der Postsynapse für Glutamat erhöhen (frühe Langzeitpotenzierung) [87]. Zum anderen kann es zu einer Beeinflussung der Proteinbiosynthese kommen: Mithilfe des Transkriptionsfaktors CREB findet eine

Synthese von Proteinen statt, die folglich die Morphologie der Synapsen verändern [87]. Dies führt möglicherweise zu einer dauerhaften Ausbildung funktioneller synaptischer Verknüpfungen im Sinne eines Langzeitgedächtnisses.

BDNF gilt als eines der Schlüsselmoleküle für Induktion und Aufrechterhaltung der Langzeitpotenzierung [87]. Untersuchungen zeigen eine dauerhafte Beeinträchtigung der Langzeitpotenzierung in BDNF-Gen knockout Mäusen [7, 87, 90, 105]. Die Behandlung von Schnitten der Hippocampi dieser Mäuse mit rekombinanten BDNF zeigte eine komplette Reversion der Defizite in der Langzeitpotenzierung [7, 90]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine BDNF-Freisetzung (beispielsweise durch Sport oder kontextuelles Lernen getriggert, siehe 1.3.2) die kognitive Leistungsfähigkeit und damit Lern- und Gedächtnisleistung mit Hilfe der Langzeitpotenzierung langfristig verbessern kann [16, 47].

Ein anderer vermuteter Mechanismus der funktionellen Plastizität stützt sich auf die Assoziation von synaptischer Plastizität mit dem Energiehaushalt der Neuronen [47, 65]. Durch Sport getriggerte BDNF-Aktivität im Hippocampus kann verschiedene molekulare Mechanismen aktivieren, die in den Energiestoffwechsel der Zellen involviert sind. Die Veränderungen im Energiehaushalt der Zelle wiederum modulieren die synaptische Plastizität, woraus ein Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit resultieren kann [47]. BDNF kann hierbei mit IGF-1 und Ghrelin interagieren, weshalb BDNF eine zentrale Rolle an der Schnittstelle von synaptischer Plastizität und kognitiver Funktion zukommt [47].

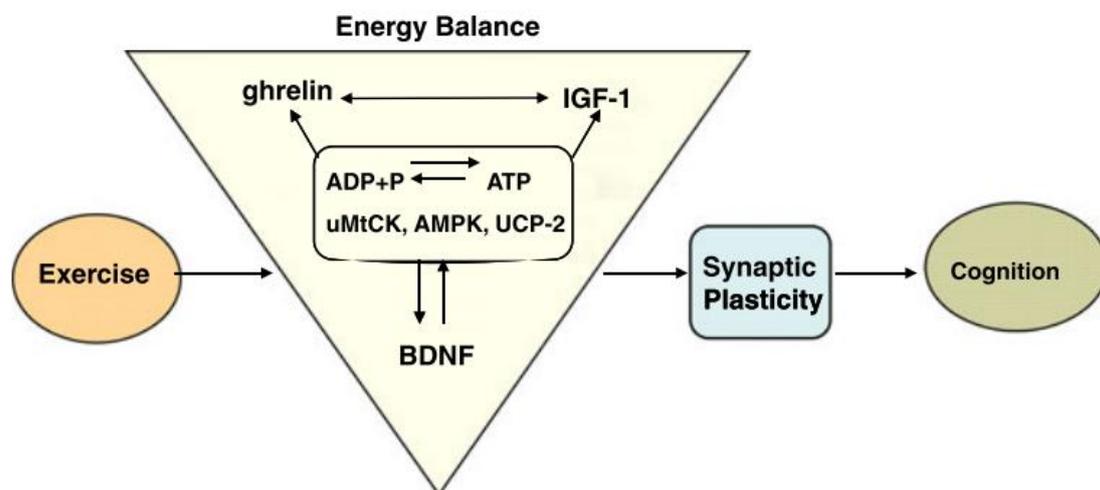


Abb. 5: Vermuteter Mechanismus, mit dem Sport durch eine Veränderung im Energiehaushalt der Zelle und demzufolge Unterstützung von synaptischer Plastizität die kognitive Funktion fördern kann. [47]

1.3.4 Erkrankungen mit Fehlregulation von BDNF

Neurodegenerative Erkrankungen

Zahlreiche Studien fanden seit der Entdeckung von BDNF im Jahre 1982 eine verminderte Expression von BDNF bei Patienten mit neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Major Depression, Parkinson, Multipler Sklerose, Epilepsie und Schizophrenie [1, 7, 14, 34, 83, 91]. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass BDNF von allen neurotrophen Faktoren (unter anderem VEGF, IGF-1) am bedeutendsten für die Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen ist [19, 47]. So stellt BDNF möglicherweise eine neue Therapieoption für neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer dar [14].

Jüngst veröffentlichte Reviews fassen post mortem Studienergebnisse zur Verteilung von BDNF in Gehirnen von Alzheimer Patienten zusammen: Der BDNF mRNA- und Protein-Gehalt ist vor allem im Hippocampus, aber anderen Studien nach auch im temporalen und anderen Kortexarealen von AD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen vermindert [1, 12, 78, 79, 120]. Ferner werden Studien erwähnt, die eine verminderte BDNF mRNA-Expression selektiv im Hippocampus von AD Patienten [78], sowie ein ebenfalls vermindertes Serum-BDNF bei AD Patienten fanden [1, 91, 120]. Weiterhin stellten Zhen et al in ihrer Studie mit T2DM eine positive Korrelation zwischen Serum-BDNF und Gedächtnis-sowie Erinnerungsvermögen in kognitiven Tests fest [131].

Es gibt verschiedene Hypothesen dazu, warum eine verminderte BDNF-Expression im Zusammenhang mit AD steht. Tanila fasst mögliche direkte Interaktionen zwischen β -Amyloid und BDNF aus in vitro Studien zusammen [120]: β -Amyloid kann die Konversion von pro-BDNF hin zum biologisch wirksamen BDNF hemmen. Außerdem wird der für die Langzeitpotenzierung verantwortliche BDNF-Rezeptor TrkB von β -Amyloid möglicherweise inhibiert, sodass dadurch die LTP und damit Lernen und Gedächtnis bei AD beeinträchtigt wird. Murer et al spekulieren ebenfalls, dass eine Modifikation von synaptischer Plastizität und Neurogenese aus dem verminderten BDNF Gehalt resultiert und dadurch zu Einschränkungen der kognitiven Funktion bei AD Patienten führt [78].

Diabetes mellitus

Die Mehrheit der Studien wies bei T2DM eine gegenüber gesunden Probanden erniedrigte BDNF-Serumkonzentration auf [42, 43, 51, 66, 82, 131]. So kann man die bei

Diabetikern früher bestehende milde kognitive Beeinträchtigung beziehungsweise das erhöhte Risiko für neurodegenerative Erkrankungen auf das erniedrigte Serum-BDNF beziehen. Alles in allem kann man annehmen, dass BDNF eine zytoprotektive Wirkung gegen T2DM hat [7, 36]. Näheres hierzu wird in Kapitel 4.3.1 diskutiert.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

BDNF kann protektiv gegen Arteriosklerose wirken [23, 43] und hat zytoprotektive Effekte: Es führt durch die Bindung an TrkB-Rezeptoren auf Endothelzellen und die konsekutive Aktivierung der Proteinkinase B zu einer vermehrten Synthese des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (Nitric Oxid, NO) [7]. Daher wird eine erniedrigte BDNF-Serumkonzentration als kardiovaskulärer Risikofaktor bei Probanden mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom und Arteriosklerose diskutiert [23, 24].

1.4 VEGF und IGF-1 als weitere neurotrophe Faktoren

Nicht nur BDNF, sondern auch andere neurotrophe Faktoren können eine wichtige Rolle für die Induktion von Neurogenese und Neuroplastizität spielen. Hier sind insbesondere VEGF und IGF-1 zu nennen [19, 73]. Beide Faktoren wurden in dieser Studie zusätzlich zu BDNF untersucht, um BDNF Ergebnisse zu verifizieren. Es wurden deshalb VEGF und IGF-1 ausgewählt, da gezeigt werden konnte, dass eine Blockade der Passage der Faktoren nach intrazerebral zu einer Hemmung der trainingsinduzierten Effekte auf die Neurogenese im Hippocampus von Ratten führt [19, 37, 122]. Demnach sind diese Faktoren ebenfalls essentiell für die trainingsinduzierten, positiven zerebralen Effekte. Im Folgenden sollen beide neurotrophe Faktoren vorgestellt werden.

VEGF kann unter anderem in Endothelzellen, Makrophagen, Gliazellen und im Skelettmuskel synthetisiert werden [19, 67]. Physiologisch spielen die fünf Unterformen A-E eine wichtige Rolle für die Angiogenese, das heißt für die Entstehung neuer Blutgefäße aus bereits Existierenden [114]. Freigesetzt werden kann VEGF durch eine lokale Hypoxie sowie eine mechanische Beanspruchung von Skelettmuskulatur und Blutgefäßen [19, 116]. Studien mit gesunden Teilnehmern stellten einen akuten Anstieg des Serum VEGFs nach einem Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer, Joggen und durch Krafttraining mit Knieextension fest [49, 67, 110, 126]. Durch regelmäßiges Training kann VEGF

herunterreguliert werden und somit beispielsweise die Progression einer koronaren Herzkrankheit (KHK) verlangsamt werden [67].

IGF-1 wird ebenfalls von Skelettmuskeln, aber unter anderem auch von Leber, Neuronen und Gliazellen produziert [19, 113]. IGF-1 gehört zur Gruppe der Wachstumshormone und sorgt als solches in Abhängigkeit von Somatostatin (growth hormone) für Zellwachstum [40]. Auch für IGF-1 gibt es Studien, die einen akuten Anstieg des peripheren IGF-1 durch moderates Ausdauertraining als auch durch Krafttraining beobachteten [10, 103, 107]. Andere Studien führen jedoch zu einem anderen Ergebnis: Hier kam es nicht zu einem IGF-1 Anstieg durch Krafttraining [21, 41, 127]. Wiederholtes Training kann IGF-1 hochregulieren [21] und so unter anderem zu einer Modifikation von Neurogenese und Neuroplastizität führen [37, 73, 122].

1.5 Fragestellung der Studie

Aus der hohen Prävalenz des Typ-2-Diabetes von weltweit 424,9 Millionen Erkrankten in 2017, die bis 2045 auf 628,6 Millionen steigen kann [56], ergibt sich für Betroffene und Mediziner die Frage, wie der beschriebenen 1,5-2 fachen Risikoerhöhung für Demenz bei Diabetespatienten präventiv entgegengewirkt werden kann.

Baumgart et al beschreiben einen signifikanten Rückgang des Risikos für neurodegenerative Erkrankungen bei optimalem Management von kardiovaskulären Risikofaktoren wie der Diabeteserkrankung, sowie Bluthochdruck und Übergewicht [5]. Aber auch Sportwissenschaftler stehen vor der Aufgabe, die beste präventiv gegen Demenz wirkende Sportart für Diabetiker zu erforschen. Sport wirkt sich zum einen positiv auf das kardiovaskuläre Risikoprofil aus, indem es zu einer Körpergewichtsabnahme, Blutdruckabnahme und Verbesserung der Insulinresistenz führt [11, 100]. In vorangegangenen Studien wurde zum anderen festgestellt, dass sowohl submaximale Ausdauerbelastungen als auch ein alleiniges kognitives Training zu einer akuten Hochregulation von BDNF führen und damit möglicherweise der Entstehung von kognitiven Beeinträchtigungen und Demenzen entgegenwirken können [50, 52, 65]. So entstand der Gedanke, Exergaming mit Diabetikern durchzuführen und hinsichtlich der akuten BDNF-Regulation mit einer klassischen Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer zu vergleichen. Exergaming bezeichnet Videospiele, die über Konsolen am Fernsehgerät

gespielt werden und eine Ausdauerbelastung mit komplexen kognitiven Komponenten kombinieren, sowie insbesondere Koordination, Merkfähigkeit und Reaktionsfähigkeit der Spieler fördern.

Dies leitet über zu der Fragestellung dieser Promotion: Welche Sportart führt bei älteren Diabetikern zu einem akuten Anstieg von BDNF und wirkt so bei langfristiger Durchführung am ehesten der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz entgegen?

Die zugrunde liegende klinische Studie untersucht die akute Regulation des neurotrophi- schen Faktors BDNF nach einer submaximalen Belastung älterer T2DM Patienten auf dem Fahrradergometer und durch Exergaming im Vergleich.

Unsere Hypothesen im Vorfeld der Studie lauteten:

- 1) Sowohl Exergaming als auch Fahrradergometrie führen zu einem akuten BDNF- Anstieg.
- 2) Exergaming führt durch die Kombination einer muskulären Ausdauerbelastung mit kognitiven Aufgaben zu einem stärkeren akuten BDNF-Anstieg als eine rein musku- läre Belastung auf dem Fahrradergometer.

Um die BDNF-Ergebnisse im größeren Zusammenhang zu prüfen, wurden die neurotro- phen Faktoren VEGF und IGF-1 mit analysiert und im Ergebnisteil aufgeführt.

Sollte sich zeigen, dass das Exergaming für Diabetiker tatsächlich in hohem Maße ge- winnbringend ist, wäre zum Beispiel ein Gruppentraining für Diabetiker in Fitnessstu- dios, Altenheimen et cetera vorstellbar. So würde der Sport an der Konsole gegenüber herkömmlichem Ausdauersport innovative Motivationsmöglichkeiten bieten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

An der Studie und deren vollständiger Auswertung nahmen acht übergewichtige (BMI>25), männliche, nicht insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker mit einem Mindestalter von 65 Jahren teil.

Die Probanden wurden weiterhin danach ausgesucht, dass sie bei einem BMI von über 25 keinen regelmäßigen Sport trieben (<1x/Woche). Zum Ausschluss führten schwere Herz-Kreislaufkrankungen sowie Grunderkrankungen an anderen Organsystemen, ein insulinpflichtiger Diabetes, diabetesbedingte Sekundärkomplikationen und Rauchen. Insgesamt wurden 12 Probanden durch Zeitungsartikel, Aushänge und online Annoncen rekrutiert und per Telefoninterview ausführlich zu Ein- und Ausschlusskriterien befragt. An der Auswertung nahmen letztendlich acht Patienten teil. Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da sie doch mehr als einmal pro Woche Sport trieben und somit die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Die anderen beiden Patienten schieden aus, da die Blutabnahmen nach der Belastung aufgrund schwieriger Venenverhältnisse zu lange dauerten.

Für die Teilnahme an der Studie bekamen die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25€. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln genehmigt und erfüllt die Standards der Deklaration nach Helsinki. Allen Teilnehmern wurde eine schriftliche Studieninformation ausgehändigt, die sie sodann unterschrieben.

2.1.1 Demografische und anthropometrische Variablen

Das Durchschnittsalter der Patienten zu Studienstart betrug 71 ± 4 Jahre. Die DM Erst-diagnose lag bei Studienanfang $5,5 \pm 3,3$ Jahre zurück.

Alle Patienten wiesen einen erhöhten Body-mass-index (BMI) von durchschnittlich $33,63 \pm 4,3$ kg/m² auf. Tabelle 1 zeigt eine Aufschlüsselung des BMIs der Teilnehmer nach Definition der Adipositas laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) [129].

	BMI	Anzahl Probanden
Normalgewicht	18,5-24,99	0
Präadipositas	25,0-29,99	2
Adipositas Grad I	30,0-34,99	3
Adipositas Grad II	35,0-39,99	2
Adipositas Grad III (auch Adipositas per magna)	≥ 40,0	1

Tab. 1: Definition der Adipositas über den BMI der Studienpatienten.

Der außerdem zur Definition der Adipositas heranzuziehende Hüft-Bauchumfangs-Quotient betrug bei den Studienteilnehmern im Mittel $0,94 \pm 0,03$ cm und spricht demnach für ein Übergewicht. Der Bauchumfang der Probanden betrug deutlich über 94cm ($118,25 \pm 11,57$ cm), was das Vorliegen einer zentralen, stammbetonten Adipositas bei allen Patienten definiert [53, 129].

2.1.2 Medizinische Variablen

Im Telefoninterview wurden die Patienten zu Vorerkrankungen und Medikamenten befragt. Eine Zusammenfassung von Vorerkrankungen der Probanden und deren medikamentöser Behandlung zeigt Tabelle 2.

Bei allen Patienten lag als Vorerkrankung ein arterieller Hypertonus vor. Weitere Vorerkrankungen umfassten Katarakt (n=1), familiäre Hypercholesterinämie (n=1), Zustand nach Strumektomie (n=1), chronisch venöse Insuffizienz (n=1), Zustand nach karzinomatöser Erkrankung (n=2), Schlaf-Apnoe-Syndrom (n=1) und Zustand nach Bandscheibenvorfall (n=1).

Alle Probanden nahmen über den Verlauf der Studie Medikamente ein. Diese umfassten Antidiabetika (n=6), Antihypertonika beziehungsweise kardioprotektive Medikamente (n=8), Lipidsenker (n=4), L-Thyroxin (n=2) und Medikamente gegen benigne Prostatahyperplasie (n=2).

Pro-band	DM Dauer [Jahre]	Weitere Erkrankungen	Medikamente
1	6	Art. Hypertonie, Katarakt	Metformin, ASS, Irbesartan, Tamsulosin
2	10	Art. Hypertonie, familiäre Hypercholesterinämie	Metformin, Bisoprolol, Simvastatin, Allopurinol, L-Thyroxin, Enalapril, Tamsulosin
3	3	Art. Hypertonie, Z.n. Strumektomie, OSA	Bisoprolol, L-Thyroxin
4	1,5	Art. Hypertonie	Valsartan
5	10	Art. Hypertonie	Ramipril, Simvastatin, Dulaglutid, Sitagliptin/Metformin-Kombipräparat
6	2,5	Art. Hypertonie	ASS, Irbesartan, Simvastatin, Metformin/Sitagliptin-Kombipräparat
7	7	Art. Hypertonie, CVI, Z.n. NPP, Z.n. ProstataCA	Ramipril, Simvastatin, Dulaglutid, Sitagliptin/Metformin-Kombipräparat
8	4	Art. Hypertonie, Z.n. NierenCA	Ramipril, Allopurinol, Metformin
MW	5,5		
SD	3,3		

Tab. 2: Vorerkrankungen und Medikamente der Teilnehmer. CA Karzinom, CVI chronisch venöse Insuffizienz, NPP Nucleus pulposus prolaps = Bandscheibenvorfall, OSA obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom, Z.n. Zustand nach, MW Mittelwert, SD Standardabweichung.

Vor Studienbeginn erfolgte eine Untersuchung der aktuellen metabolischen Parameter der Probanden, deren Ergebnisse Tabelle 3 zusammenfasst. Gemessen wurden der Nüchternblutzucker, der HbA1c sowie die Lipidwerte (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, TAG). Alle Patienten hatten einen erhöhten Nüchternblutzucker von im Schnitt $162,8 \pm 24,1$ mg/dl. Der durchschnittliche HbA1c Wert betrug $6,8 \pm 0,61\%$. Die Lipidprofile der Probanden waren mehrheitlich pathologisch mit erhöhtem LDL (n=1), erniedrigtem HDL (n=1), erhöhtem Gesamtcholesterin (n=6) und erhöhten Triglyceriden (n=5).

Pro-band	RR in Ruhe [mmHg]	BZ [mg/dL]	TAGs [mg/dL]	Cholesterin [mg/dL]	HDL [mg/dL]	LDL [mg/dL]	HBA1c [%]
	syst. diast.						
Norm→	<140 <90	55-100	150 -200	≤ 200	>35	<155	4-6
1	146 106	196	240	202	48	106	7,4
2	182 100	147	255	204	43	109	6,3
3	166 72	150	217	221	45	133	6,1
4	154 101	194	147	252	54	168	7,5
5	140 90	175	500	144	31	82	7,4
6	154 90	126	127	142	37	79	6
7	164 77	159	150	201	50	121	6,7
8	141 96	156	236	215	54	114	7
MW	155,9 91,5	162,9	234	197,6	45,3	114	6,8
SD	14,3 11,9	24,1	118,1	37,5	8,1	28,4	0,6

Tab. 3: Blutdruck sowie Laborwerte der Teilnehmer inklusive deren Referenzbereiche [54]. RR Blutdruck, syst. systolisch, diast. diastolisch, BZ Blutzucker, TAG Triglyzeride, HDL High-density Lipoprotein, LDL Low-density Lipoprotein, HBA1c glykiertes Hämoglobin A1c.

Anhand der in den Voruntersuchungen gewonnenen medizinischen Variablen lässt sich zusammenfassend sagen, dass alle acht Studienteilnehmer vom metabolischen Syndrom betroffen sind. Dies ist nach der International Diabetes Federation 2006 definiert als kardiovaskuläres Risikocluster mit den Faktoren stammbetonte Adipositas bei einem Taillenumfang größer als 94 cm bei Männern (n=8) plus zwei von vier der folgenden Faktoren: Erhöhter Blutdruck systolisch über 130 mmHg oder diastolisch über 85 mmHg (n=8); erhöhter Nüchternblutzucker bzw. T2DM (n=8); erhöhte Triglyceride über 150 mg/dL (n=5) und niedriges HDL-Cholesterin unter 40 mg/dL bei Männern (n=2) [55].

2.1.3 Leistungsdiagnostik und Trainingsplanung

Um die körperliche Fitness und Ausdauer einzuschätzen, wurde mit den Probanden eine Spiroergometrie unter Messung der Atemgase nach WHO Schema unter EKG-Kontrolle bis zur muskulären Erschöpfung durchgeführt. Die Belastung auf dem Fahrrad wurde alle 2 Minuten um 25 Watt nach WHO-Schema erhöht, bis die Probanden subjektiv ausbelastet waren und allgemeine sowie muskuläre Erschöpfung zum Ende der Untersuchung führten. Während der Untersuchung wurde kontinuierlich ein EKG abgeleitet, der Blutdruck jeweils einmal pro Belastungsstufe gemessen und in 5 Minuten Abständen eine Blutprobe aus dem Ohrläppchen entnommen, um hieraus die Laktatwerte zu ermitteln. Außerdem wurde der subjektive Anstrengungsgrad nach BORG anhand einer Skala von 1 bis 20 abgefragt.

Die Elektrokardiogramme wurden anschließend ärztlicherseits befundet und kardiale Risiken der Probanden sowie Kontraindikation für eine Teilnahme an der Sportstudie ausgeschlossen.

Außerdem diente die Spiroergometrie der Festlegung der Belastungsintensität während der Ausdauerbelastung auf dem Ergometer. Die Belastungsstufe, die die Probanden als subjektiv schwer empfanden (BORG 14-15) und bei der das Laktat etwa im Bereich der anaerob/aeroben Schwelle um 4mmol/l lag, wurde für die Intervention ausgewählt. Das genaue Vorgehen ist in Kapitel 2.4 beschrieben.

2.1.4 Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit

Die geistige Leistungsfähigkeit der Probanden wurde mithilfe des Mini-Mental-Status-Test untersucht. Dies war zum einen wichtig, um Aussagen über eine eventuell schon aufgetretene alters- oder diabetesbedingte kognitive Beeinträchtigung zu treffen. Zum anderen diente die kognitive Testung dazu, einen Eindruck über die Vergleichbarkeit der Probanden zu bekommen.

Der Mini-Mental-Status-Test dient der Erfassung von dementiellen Symptomen [39]. Er umfasst neben Fragen zur zeitlichen und räumlichen Orientierung die Kategorien Merkfähigkeit (drei Begriffe nachsprechen und später im Test wiederholen), Aufmerksamkeit und Rechnen (von 100 an in Siebener Schritten rückwärts zählen), Benennen (Armbanduhr durch Zeigen auf diese benennen), Wiederholen (Ausdruck „Kein Wenn und Aber“ nachsprechen), Dreiteiligen Befehl ausführen (Blatt Papier in die Hand nehmen, in der Mitte falten und auf den Boden legen), Reaktion (auf schriftlichen Hinweis hin die Augen schließen), Schreiben (spontan einen beliebigen Satz schreiben) und Abzeichnen (zwei sich überschneidende Fünfecke abzeichnen). Die Probanden erzielten in diesem Test einen durchschnittlichen Wert von $28,25 \pm 1,28$ von 30 möglichen Punkten [39]. Bei Ergebnissen zwischen 27 und 30 Punkten – und daher auch bei allen Probanden – ist nicht von einer kognitiven Beeinträchtigung auszugehen [33].

2.2 Hilfsmittel und Geräte

Zur Spiroergometrie wurde das Standfahrrad „Ergometrics 900“ mit dem EKG „Ergoskript EK3012“ (beide Ergoline, Bitz, Deutschland) gekoppelt.

Für das Exergaming wurde das „Wii Fit Plus“ System® (Nintendo, Kyoto, Japan) an ein TV-Gerät angeschlossen.

2.3 Studiendesign

Das Studiendesign ist in Abbildung 6 dargestellt. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte 2x2 crossover Studie.

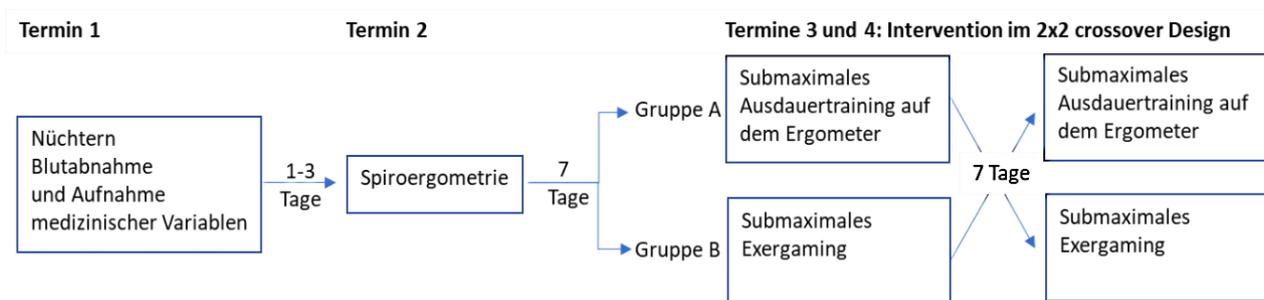


Abb. 6: Studiendesign der 2x2 crossover Studie und Studienablauf.

Die Intervention bestand zum einen aus einem 30-minütigen submaximalen Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer und zum anderen aus einer 30-minütigen Ausdauerbelastung durch drei verschiedene Spiele auf der Wii®-Konsole. Die Probanden wurden zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt und begannen so entweder mit der Fahrradbelastung oder dem Training mit der Wii®-Konsole. Zwischen den beiden Interventionen lag mindestens eine Woche, in der die Probanden zum Verzicht auf Sport angehalten wurden. Blutabnahmen erfolgten jeweils vor der Belastung und so früh als möglich nach der Belastung, um anschließend den neurotrophen Faktor BDNF zu bestimmen. Die neurotrophen Faktoren VEGF und IGF-1 wurden ebenfalls durch die Blutabnahme bestimmt, sollen aber nicht zentraler Bestandteil dieser Dissertation sein.

2.4 Studienablauf

Die Probanden wurden zu vier Terminen in die Deutsche Sporthochschule eingeladen. Der erste Termin umfasste neben einer Nüchternblutabnahme zur Kontrolle des metabolischen Haushalts die Messung der Kreislaufparameter und die in 2.1.4 beschriebenen kognitiven Tests.

In einem nächsten Termin wurden die Teilnehmer, wie in 2.1.3 aufgeführt, mittels einer Spiroergometrie nach WHO-Schema unter EKG-Kontrolle auf ihre körperliche Leistungsfähigkeit untersucht. Ebenso wurde das EKG von Fachärzten ausgewertet und die Teilnahme an der Studie so ärztlich abgesegnet.

Die beiden Interventionen Exergaming und Radfahren fanden frühestens eine Woche nach der Spiroergometrie statt und im Abstand von einer Woche zur jeweils gleichen

Tageszeit. Die Probanden wurden angewiesen, in dieser Woche keiner sportlichen Tätigkeit nachzugehen. Eine Hälfte der Probanden begann mit dem Exergaming, die andere Hälfte mit dem Ausdauersport auf dem Fahrradergometer. Die Einteilung der Probanden in diese Gruppen geschah zufällig.

An den Testtagen erfolgte zunächst eine Blutabnahme, sobald die Probanden von der Anreise zur Sporthochschule ausgeruht waren. Während der 30-minütige Dauerbelastung trugen die Probanden Brustgurte zur kontinuierlichen Herzfrequenzbeurteilung („FT1“: Polar, Büttelborn, Deutschland). Zur Beurteilung der Intensität des Trainings diente der subjektive Anstrengungsgrad nach BORG (Ziel 14-15), sowie die Herzfrequenz. Nach 5 Minuten wurde die Trainingsintensität nach BORG abgefragt und in Zusammenschau mit der Herzfrequenz die Belastungsintensität entsprechend angepasst. Für das restliche Training wurde dann die Intensität möglichst konstant gehalten.

Den Probanden wurde zusätzlich fünf Minuten vor Ende der Belastung eine Laktatprobe aus dem Ohrläppchen entnommen, die in der Auswertung der Studienergebnisse dem Vergleich der Belastungsintensitäten beider Interventionen diente. Hierzu wurde das „Biosen S-Line Lab+“ System (EKF Diagnostics, Cardiff, Großbritannien) verwendet.

Nach den Belastungen erfolgte eine erneute Blutabnahme, wobei eine Zeit von maximal 5 Minuten zwischen Ende der Belastung und Blutabnahme eingehalten wurde.

2.4.1 Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer

Die Probanden starteten das Radfahren bei einer zuvor für jeden Probanden individuell anhand der Spiroergometrie festgelegten Belastungsintensität (Wattzahl). Sie ergab sich aus der Zusammenschau verschiedener durch die Spiroergometrie für jede Belastungsstufe gemessener Parameter: Der subjektiven Belastung anhand der BORG-Skala, dem Laktatwert als objektives Maß der Belastungsintensität und der Herzfrequenz. Es wurde diejenige Belastungsstufe in Watt für die Intervention ausgewählt, bei der die Probanden während der Ausbelastung auf dem Fahrradergometer (Termin 2) den Bereich einer subjektiv schweren Anstrengung (BORG 14-15) angaben. Hierbei lag das Laktat in etwa im Bereich der anaerob/ aeroben Schwelle bei um die 4mmol/l.

Die Probanden wurden nach wenigen Minuten auf dem Ergometer nach ihrer subjektiven Anstrengung entsprechend der BORG Skala gefragt. Nach maximal fünf Minuten

wurde die Wattzahl gegebenenfalls um 25 Watt nach oben oder unten korrigiert und danach nicht mehr verändert. Danach wurden die Teilnehmer angehalten, das Training bei einer möglichst konstanten Drehzahl von 65 pro Minute zu absolvieren.

2.4.2 Ausdauerbelastung durch Exergaming

Zur Ausdauerbelastung durch Exergaming wurden drei verschiedene Spiele auf der Wii®-Konsole ausgewählt, welche neben einer gleichmäßigen Joggingbewegung auf der Stelle eine zusätzliche kognitive Komponente aufwiesen. Am Testtag wurden den Probanden zunächst das Konzept der Wii®-Konsole sowie die Spiele ausführlich erklärt. Hierzu wurde ein standardisiertes Schema verwandt, sodass alle Probanden die gleichen Voraussetzungen hatten.



Abb. 7: „Basic Run Plus“ von Wii® Fit Plus.

Das erste Spiel „Basic Run Plus“ hielt die Probanden an, während des Joggens auf der Stelle die Umgebung zu betrachten und sich Gegenstände, Landschaften, vorbeilaufende Menschen und Tiere zu merken. Die Probanden hatten die Wii®-Fernbedienung während dieses Spiels in der Hosentasche, damit die Joggingbewegung auf die Spielfigur übertragen wurde. Zu Ende des Spiels wurden ihnen dann jeweils drei der folgenden Fragen zu Umgebung gestellt:

Wie viele Hunde haben Sie unterwegs gesehen?
Wie viele Flaggen haben Sie unterwegs gesehen?
Wie viele Maulwürfe haben Sie gesehen?
Welche Farbe hatte das Meer?
Welche Farbe hatte der Leuchtturm?
Welche Farbe hatte das Schiff?
Welche Farbe hatte die Katze, die mit Ihnen ins Ziel kam?
Sind Sie beim Laufen hingefallen?
Wie oft sind Sie gestürzt?



Abb. 8: „Obstacle Land“ von Wii® Fit Plus.

In „Obstacle Land“ hatten die Teilnehmer die Aufgabe, auf dem Weg ins Ziel Hindernissen wie Baumstämmen oder über den Weg schwingenden Kugeln auszuweichen. Hierzu musste ein Sprung der Spielfigur über den Baumstamm durch eine Kniebeuge hervorgerufen oder aber das Joggen auf der Stelle gestoppt werden, während die Kugel über den Weg schwang. Während dieses Spiels joggten die Teilnehmer auf dem Wii-Board.

Im letzten Spiel „Island Cycling“ hielten die Probanden die Wii-Fernbedienung quer in beiden Händen und nutzten sie so als Fahrradlenker. Das Rad fuhr nur dann, wenn sie auf der Stelle joggten. Ziel war es, auf dem Weg ins Ziel alle 15 roten Fahnen zu durchlaufen. Die Probanden mussten die Spielfigur selbstständig zu den Fahnen lenken. Zur Orientierung im Spielfeld sahen sie im rechten unteren Spielfeldrand eine Karte mit der Übersicht aller Fahnen.



Abb. 9.: „Island Cycling“ von Wii® Fit Plus.

Um die Abwechslung und Konzentration sowie Motivation der Teilnehmer möglichst groß zu halten, wurden diese drei Spiele in drei Durchläufen jeweils 5 Minuten gespielt, also insgesamt 30 Minuten. Es ergab sich die Reihenfolge „Basic Run Plus“-„Obstacle Land“-Island Cycling“-„Basic Run Plus“-„Obstacle Land“-„Island Cycling“-„Basic Run Plus“. Die Übergänge zwischen den Spielen wurden möglichst fließend gestaltet. Ebenfalls wurden die Probanden zum kontinuierlichen Joggen auf der Stelle angehalten, damit das Ausdauertraining nicht unterbrochen wurde.

2.5 Molekularbiologische Untersuchungen

Zur venösen Blutabnahme wurde das BD Vacutainer[®] System von Becton Dickinson (Franklin Lakes, New Jersey, USA) verwendet, wobei jeweils ein Serumröhrchen vor und nach der Belastung abgenommen wurde.

Da aus den gewonnenen Blutproben vorrangig die neurotrophen Faktoren aus dem Serum interessierten, wurden die Proben nach einer ca. 15-minütigen Standzeit zunächst 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/ Minute zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und gleichmäßig auf Probenröhrchen aufgeteilt. Diese wurden bei -80°C aufbewahrt, bis alle Tests abgeschlossen waren.

Sobald alle Testungen abgeschlossen waren, wurde zur Bestimmung der neurotrophen Faktoren BDNF, VEGF und IGF-1 im Serum ein enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) durchgeführt. Pro Patient und Testung durchliefen 2 Röhrchen Kits der Firma R&D Systems[®] (Minneapolis, Minnesota, USA; Artikelnummer DBD00). Im Anschluss wurde der Mittelwert der beiden Röhrchen gebildet und für die statistischen Analysen verwandt. Exemplarisch wird hier der Ablauf des BDNF ELISAs beschrieben, wobei der ELISA zur Quantifizierung von VEGF und IGF-1 identisch abläuft.

Ein ELISA dient dem Nachweis und der Quantifizierung von Proteinen einer Probe durch enzymvermittelte Reaktionen, die Antigen-Antikörper-Wechselwirkungen aufzeigen.

Für diese Studie wurde die Sandwich-ELISA Technik mit vorgefertigten Kits verwendet. Das Prinzip des Sandwich-ELISAs [4] beruht darauf, dass das BDNF-Antigen aus dem Patientenserum an zwei verschiedene Antikörper spezifisch bindet und sich wie in einem Sandwich zwischen ihnen befindet: Das BDNF-Antigen bindet zum einen an den Antikörper in der Mikrotiterplatte und zum anderen an einen nach dem Antigen hinzugegebenen Detektionsantikörper, der den zuvor entstandenen Antigen-Antikörper-Komplex aufzeigen kann. Die beiden Antikörper binden dabei an verschiedenen Regionen im Antigen, sogenannten Epitopen.

Die genaue Durchführung des Sandwich ELISAs [96] dieser Studie soll im Folgenden mit Hilfe der unten stehenden Abbildung erläutert werden.

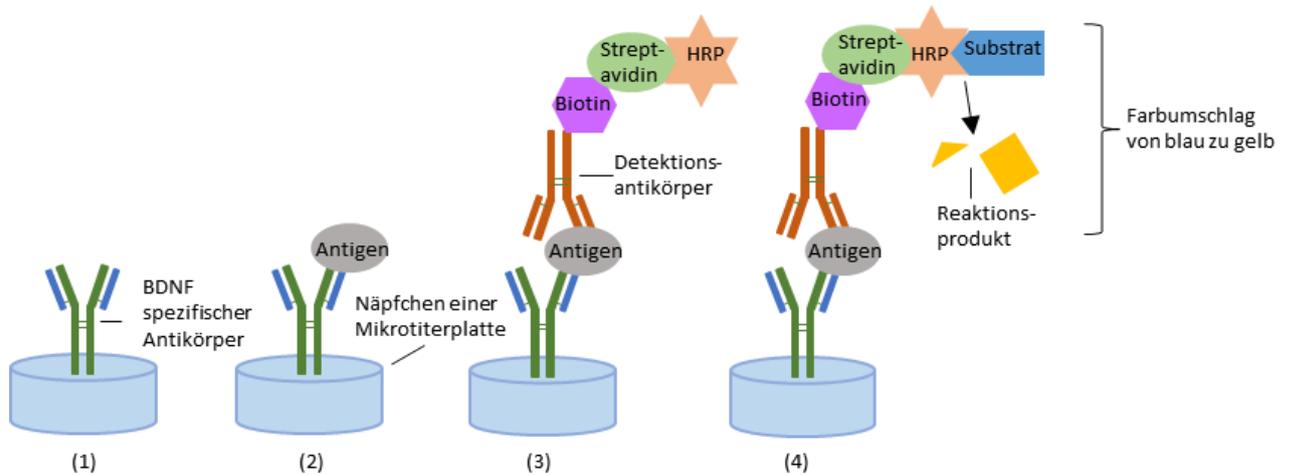


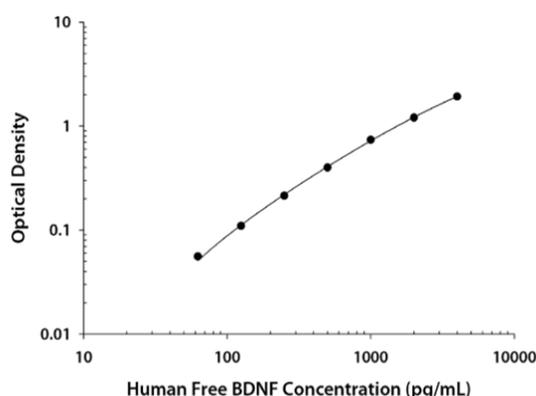
Abb. 10: Prinzip eines Sandwich-ELISAs: (1) Vorgefertigte mit BDNF-spezifischem Antikörper bestückte Mikrotiterplatte. (2) BDNF-Antigen aus dem hinzugegebenen Patientenserum bindet an den Antikörper. (3) Ein biotiniertes Detektionsantikörper wird hinzugegeben und bindet an das Antigen. Über Biotin und das Protein Streptavidin ist der Detektionsantikörper an das Enzym horse raddish Peroxidase (HRP) gebunden. (4) Das hinzugegebene Substrat wird durch die HRP umgesetzt. Dies erzeugt eine Farbveränderung von blau nach gelb. Anschließend wird die optische Dichte des entstandenen Produkts von einer Computersoftware gemessen und in die entsprechende BDNF-Konzentration umgerechnet.

Zur Vorbereitung des ELISAs wurden die Serumproben der Probanden zunächst mit einem von R&D systems™ bereit gestellten Probenverdünner auf das 1:100fache verdünnt, damit sie messbar wurden. Außerdem musste aus einer im Kit enthaltenen Standardlösung aus Tierserum mit einer BDNF-Konzentration von 4000pg/ml eine Verdünnungsserie durch die Zugabe von Probenverdünner in Reagenzgläsern hergestellt werden. Es entstanden Proben mit einer BDNF-Konzentrationen von 4000pg/ml (Standardlösung als höchster Standard), 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml und 0 pg/ml (Probenverdünner als Nullstandard). Die Verdünnungsserie diente später dazu eine Standardkurve zu bilden, anhand der die BDNF-Werte bestimmt werden können.

Im BDNF-Kit waren die Mikrotiterplatten bestehend aus 96 Nöpfchen, sogenannten „Wells“, bereits mit dem für das BDNF-Antigen spezifischen Antikörper bestückt (Abb. 10, (1)). Diese wurden zunächst durch die Hinzugabe von Probenverdünner aktiviert. Als nächstes wurde in die einzelnen Wells entweder das Patientenserum, die

Standardlösung oder die Kontrolllösung pipettiert. Die BDNF-Antigene aus dem Probandenserum konnten dann spezifisch an die Antikörper in den Mikrotiterplatten binden (Abb. 10, (2)). In einem nächsten Schritt wurde in jedes Well ein biotinierter Detektionsantikörper hinzugegeben, der an das BDNF-Antigen binden und die entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe somit nachweisen konnte (Abb. 10, (3)). Der Detektionsantikörper war dabei über Biotin und das Protein Streptavidin an das Enzym Horse raddish Peroxidase gebunden. Im nächsten Schritt wurde die Mikrotiterplatte mit einer Pufferlösung dreifach gewaschen und die Flüssigkeit jeweils danach abpipettiert, um ungebundene Antigene zu entfernen. Bei anschließender Zugabe einer Substratlösung fand eine enzymatische Reaktion statt, die einen Farbumschlag der Substratlösung von blau nach gelb zur Folge hatte (Abb. 10, (4)). Durch die Zugabe von Schwefelsäure wurde die enzymatische Reaktion nach einer definierten Zeit gestoppt. Zum Schluss konnte die Intensität des Gelbtönen in Form von optischer Dichte durch einen Mikrotiterplattenlesegerät bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen werden. Die optische Dichte ist dabei proportional zu der BDNF-Proteinmenge im Patientenserum. Aus der Verdünnungsserie mit den jeweils bekannten Konzentrationen an BDNF wurde eine Standardkurve gebildet: Die gemessene optische Dichte der Proben wurde in einem Graphen gegen die bekannte BDNF-Konzentration aufgetragen. Anhand der optischen Dichte der Probandenseren konnte eine Computer Software deren BDNF -Konzentration errechnen.

SERUM/PLASMA ASSAY



(pg/mL)	O.D.	Average	Corrected
0	0.030 0.030	0.030	—
62.5	0.087 0.084	0.086	0.056
125	0.140 0.140	0.140	0.110
250	0.238 0.249	0.244	0.214
500	0.434 0.425	0.430	0.400
1000	0.769 0.771	0.770	0.740
2000	1.242 1.233	1.238	1.208
4000	1.938 1.984	1.961	1.931

Abb. 11: Typische Standardkurve, auf der die optische Dichte der Verdünnungsserie gegen die Konzentration des enthaltenen BDNFs [pg/ml] aufgetragen wird und so als Referenz für die Serumproben der Probanden gilt. [96]

2.6 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistik Software „SPSS 19.0“ (SPSS Incorporation, Chicago, Illinois, USA) errechnet. Nicht-parametrische Hypothesentests wurden genutzt, da eine Normalverteilung der Daten fraglich erschien (Schiefe der Verteilung, Ausreißer). Außerdem handelt es sich um abhängige Stichproben, da die BDNF –Werte eines Probanden vor und einer nach der Akutbelastung wiederholt gemessen wurden. Angewandt wurde daher der Wilcoxon-Test als nicht-parametrischer Test, der bei abhängigen Stichproben testet, ob signifikante Mittelwertveränderungen vorliegen [123]. Der Signifikanzwert wurde mit $p \leq 0,5$ festgesetzt.

Im Folgenden werden die Daten als Mittelwerte (MW) mit den dazugehörigen Standardabweichungen (SD) dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Brain-derived neurotrophic factor

Alle Serumproben konnten mittels ELISA ausgewertet werden. Es zeigten sich hohe interindividuelle Unterschiede in den BDNF-Basalwerten der Probanden (16-65 ng/ml).

Das Exergaming führte im Mittel zu keinem signifikanten Anstieg der BDNF-Werte. Die BDNF-Werte beim Radfahren hingegen zeigten einen signifikanten Anstieg von prä- auf postinterventionell um im Schnitt 20% ($p = 0,017$).

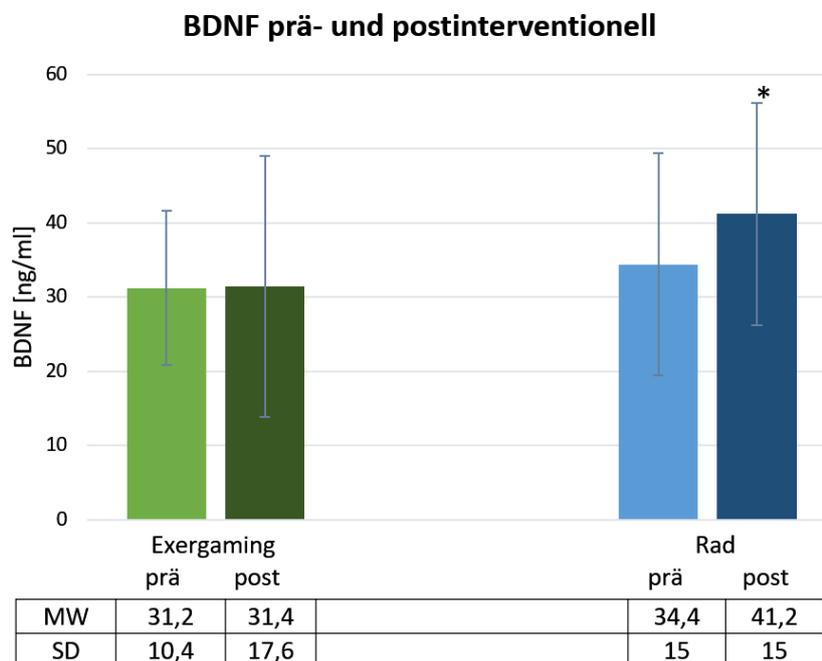


Abb. 12: BDNF-Werte [ng/ml] der Probanden jeweils vor und nach dem Exergaming und Radfahren. * Statistisch signifikante Änderung der post- gegenüber der präinterventionellen Werte mit $p=0,017$.

Als nächstes soll die relative Änderung des BDNFs von prä- zu postinterventionell individuell betrachtet werden (siehe Abb. 13).

Beim Exergaming zeigte sich hier bei vier von acht Probanden (3 –6) ein Anstieg des BDNFs um im Schnitt 30% ($30 \pm 12,36$ ng/ml präinterventionell versus $39 \pm 17,43$ postinterventionell). Bei Proband 7 blieb der BDNF-Wert konstant und bei drei weiteren Probanden (1, 2, 8) kam es zu einem Abfall des postinterventionellen gegenüber dem präinterventionellen BDNF-Wert. Im Mittel stieg der BDNF-Wert im peripheren Blut um

statistisch nicht signifikante 1%. Aufgrund der großen Streuung ergibt eine Berechnung des Mittelwerts jedoch kaum Sinn.

Nach dem Radfahren zeigte sich bei sieben von acht Probanden (1–6, 8) ein BDNF-Anstieg im Serum. Nur bei Proband 7 fand ein geringer Abfall des BDNFs um 7,07% statt. Im Mittel betrug die BDNF-Zunahme durch das Radfahren statistisch signifikante 20% ($p=0,017$).

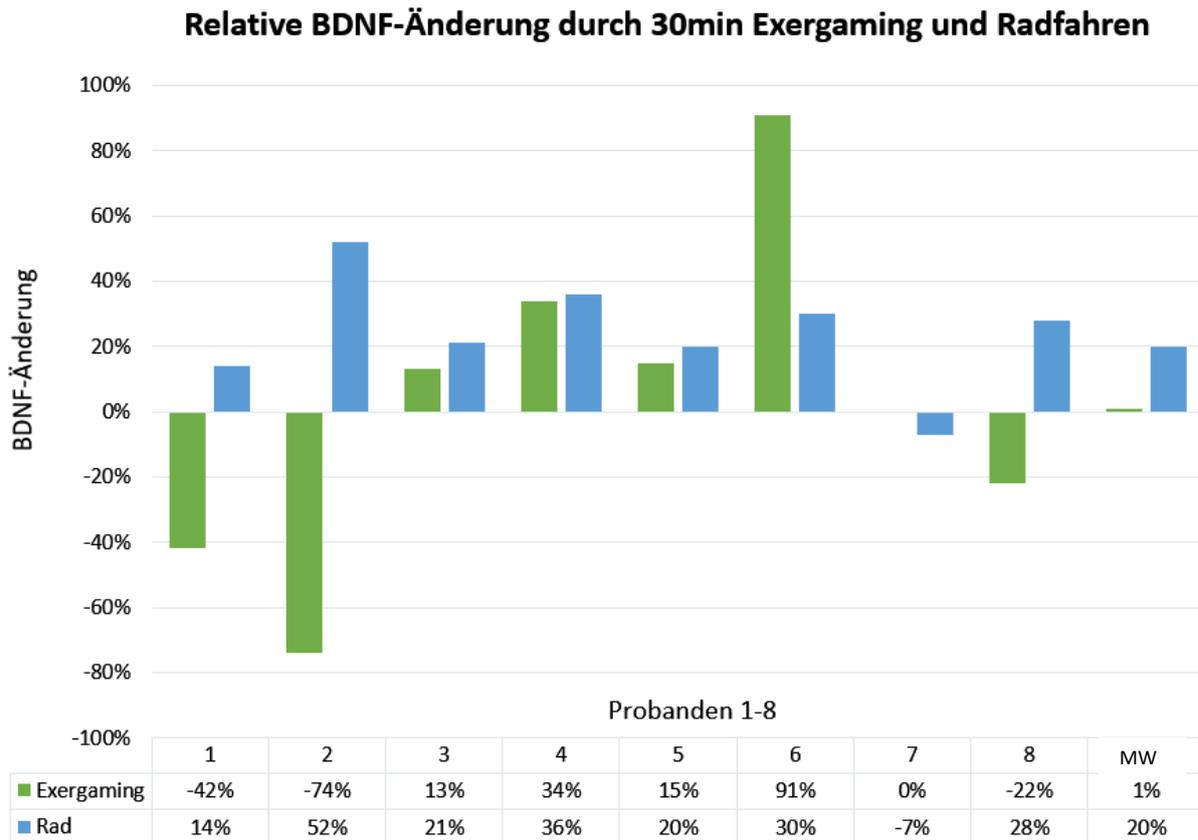


Abb. 13: Prozentuale Änderung des BDNFs durch jeweils 30-minütiges submaximales Exergaming beziehungsweise Radfahren.

Um die BDNF Ergebnisse zu verifizieren und in einen größeren Zusammenhang zu setzen, soll an dieser Stelle auch auf die Ergebnisse der prä- und postinterventionellen VEGF und IGF-1 Werte eingegangen werden.

3.2 Vascular endothelial growth factor

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter VEGF-Anstieg durch das Radfahren um 14% ($p=0,012$) (siehe Abb. 14). Das Exergaming führte bei subjektiv gleicher Belastung (BORG 14-15) jedoch nicht zu einem signifikanten VEGF-Anstieg.

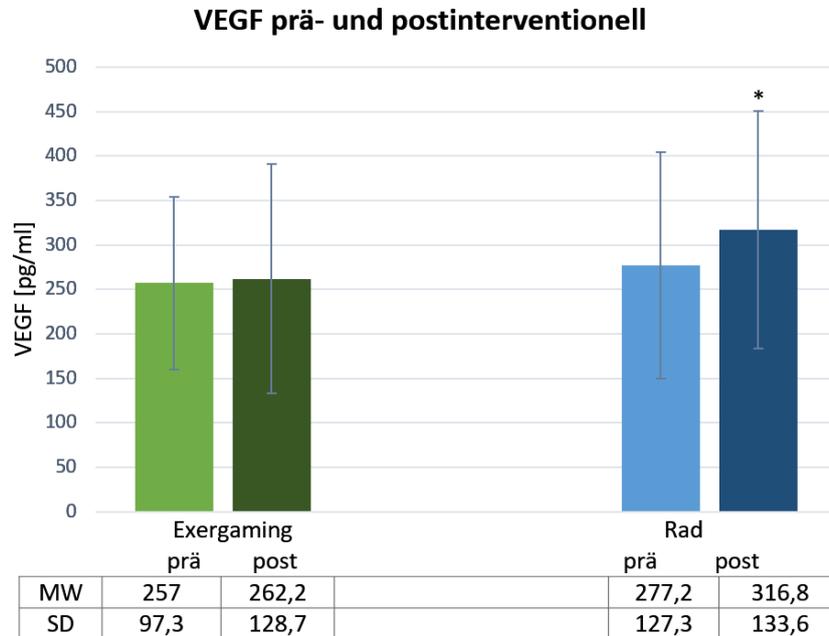


Abb. 14: VEGF-Werte [gg/ml] der Probanden jeweils vor- und nach dem Exergaming und Radfahren. * Statistisch signifikante Änderung der post- gegenüber der präinterventionellen Werte mit $p=0,012$.

Abbildung 15 zeigt die relative Änderung der VEGF-Werte im Serum der Probanden. Durch das Exergaming kam es bei 5 Probanden (3, 4, 6-8) zu einem Anstieg des VEGFs um im Schnitt 10%. Konkordant zum Abfall der BDNF-Werte von prä- auf postinterventionell kam es bei den Probanden 1 und 2 ebenfalls zu einem Abfall von VEGF. Außerdem zeigte Proband 5 einen VEGF Abfall nach dem Exergaming. Das Radfahren führte bei allen Probanden zu einem VEGF Anstieg um statistisch signifikante 14% ($p=0,012$).

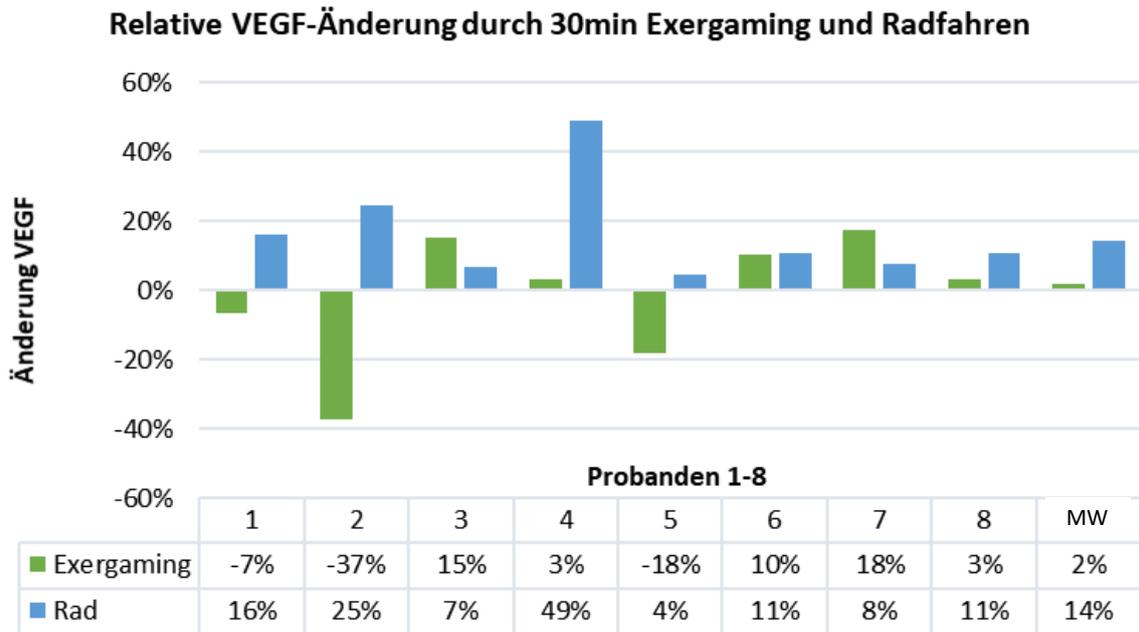


Abb. 15: Prozentuale Änderung des VEGFs durch jeweils 30-minütiges submaximales Exergaming beziehungsweise Radfahren.

3.3 Insulin like growth factor 1

In unserer Studie kam es weder durch die Fahrradergometrie noch durch Exergaming zu einer signifikanten Änderung des IGF-1 von prä- zu postinterventionell (siehe Abb. 16).

Bei der Betrachtung der individuellen Änderung der IGF-1 Werte durch Exergaming und Radfahren fällt eine Inhomogenität auf: Beim Exergaming kam es bei 5 Probanden (3-4, 6-8) zu einem geringen Anstieg des IGF-1 um durchschnittlich 3%, bei den übrigen 3 Probanden jedoch zum Abfall des IGF-1. Das Radfahren führte bei der einen Hälfte der Probanden zu einem Abfall von IGF-1 (3, 6-8), bei den übrigen zu einem Anstieg (1-2, 4-5).

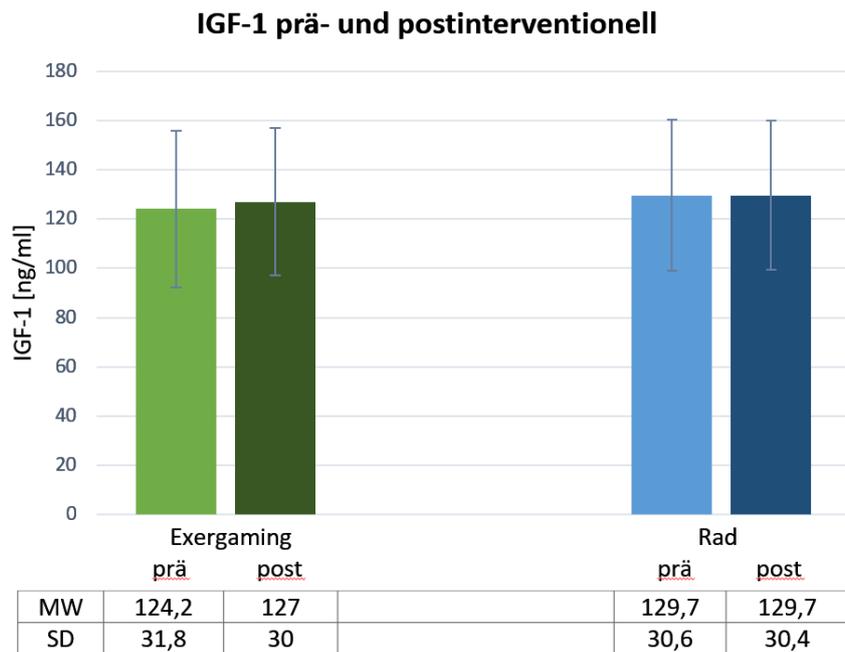


Abb. 16: IGF-1-Werte [ng/ml] der Probanden jeweils vor- und nach dem Exergaming und Radfahren.

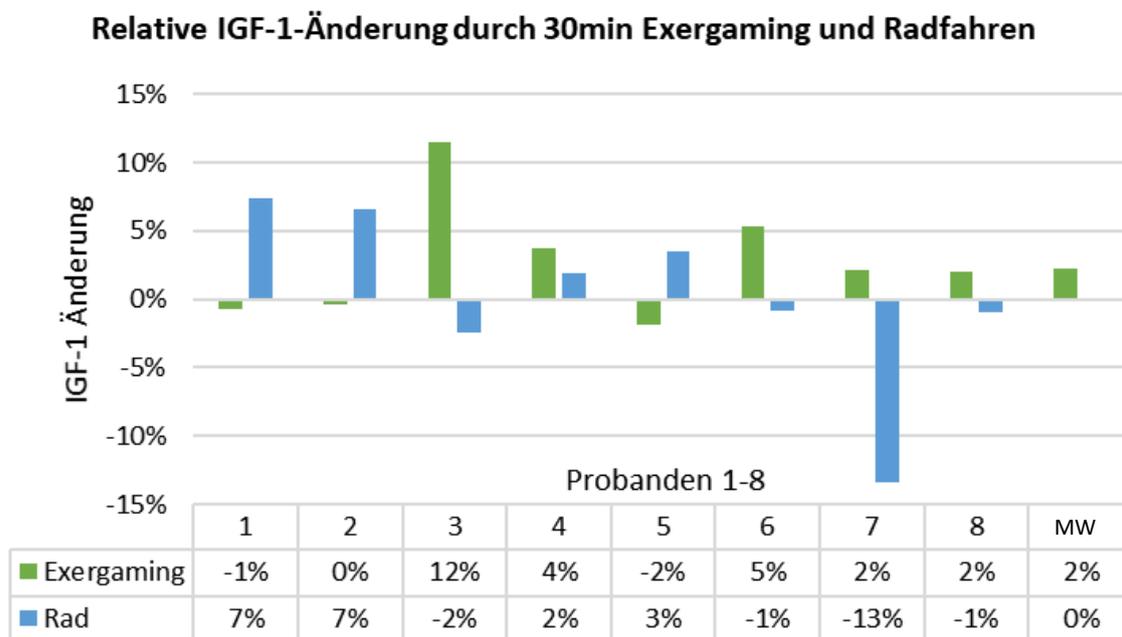


Abb. 17: Prozentuale Änderung des IGF-1 durch jeweils 30-minütiges submaximales Exergaming beziehungsweise Radfahren.

3.4 Herzfrequenz- und Laktatwerte

Die Herzfrequenzen der Probanden wurden mit Hilfe eines Brustgurtes kontrolliert und in 5 Minuten Abständen notiert. Während der 30-minütigen Belastung wurde die Herzfrequenz annähernd konstant gehalten. Anschließend wurden die Mittelwerte eines jeden Probanden für das Exergaming und das Radfahren gebildet. Der Mittelwert der Herzfrequenzen aller Probanden beim Exergaming betrug 108 ± 18 Schläge/ Minute, der beim Radtraining 113 ± 18 Schläge/ Minute. Damit gab es keinen signifikanten Unterschied dieser Messgröße zwischen den beiden Interventionen ($p > 0,05$).

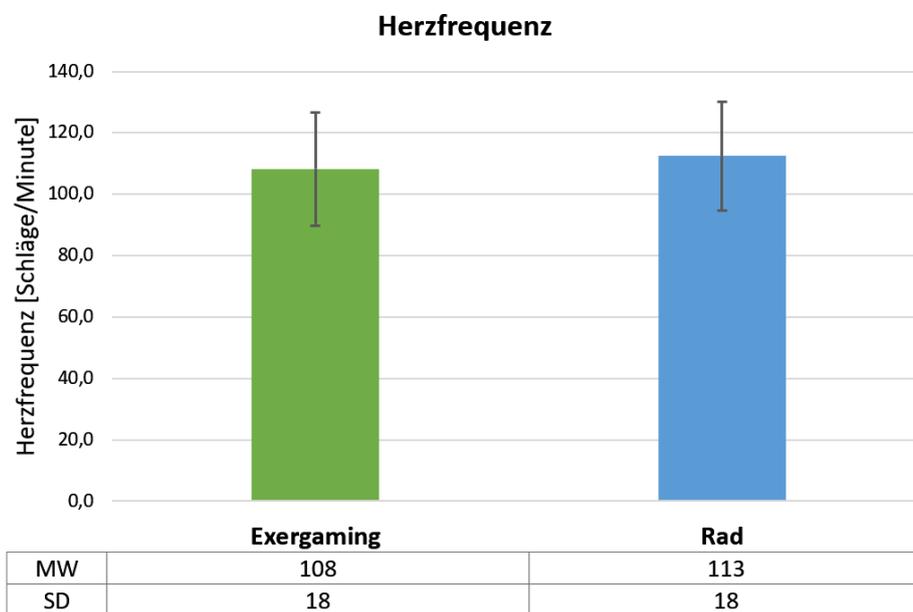


Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen der Probanden während des Exergamings und des Radtrainings im Vergleich.

Anders bei den Laktatproben, die 5 Minuten vor Ende der 30-minütigen Belastung aus dem Ohrläppchen entnommen wurden: Das durchschnittliche Laktat betrug $2,5 \pm 1,2$ mmol/L beim Exergaming gegenüber $3,7 \pm 1,1$ mmol/L beim Radfahren. Folglich gibt es einen signifikanten Unterschied der Laktatwerte der beiden Interventionen: Die Laktatwerte waren bei allen Probanden beim Radfahren signifikant höher, im Schnitt um 48% ($p=0,043$).

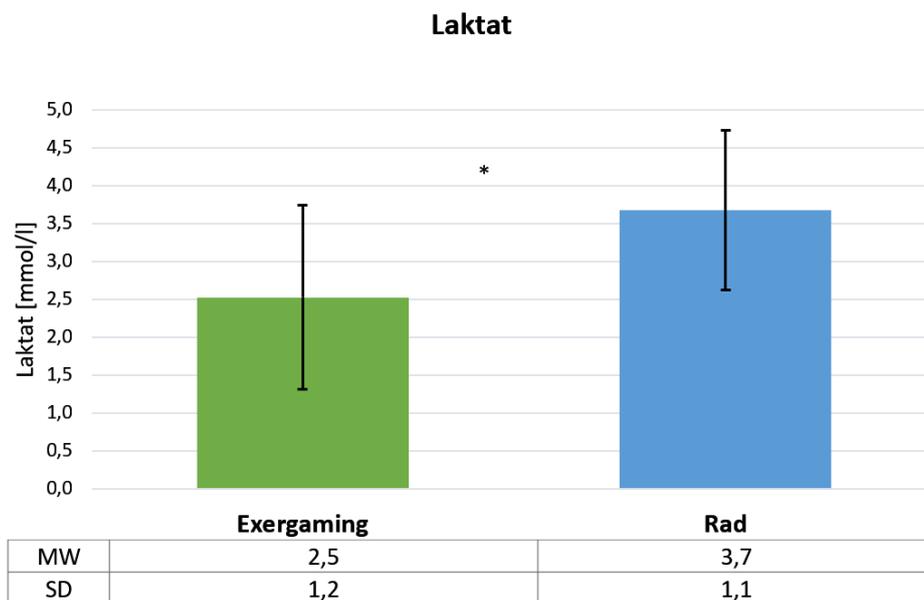


Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Laktatwerte der Probanden während des Radtrainings und des Exergamings im Vergleich. * Signifikante Änderung der Laktatwerte beim Radfahren gegenüber denen beim Exergaming mit $p=0,043$.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse und Hypothesen

Neurotrophe Faktoren wie BDNF können durch Sport akut hoch reguliert werden und neuronale Plastizität und Neurogenese beeinflussen [47, 65]. Dies kann präventiv gegen die Entwicklung von Demenzen wirken, für die T2DM ein 1,5- bis 2-faches Risiko haben [25, 27, 70]. Neben Sport kann auch kognitives Training alleine zu einer Hochregulation von BDNF führen [50]. Eine moderne Kombination von körperlichem Ausdauertraining mit kognitivem Training stellt das Exergaming dar. Die Frage, ob das Exergaming dadurch einen Vorteil gegenüber herkömmlichem Ausdauertraining mit dem Fahrradergometer bietet was die Hochregulation von BDNF und Prävention einer Demenz bei älteren T2DM angeht, war Ansatz dieser klinischen Pilotstudie.

Effekte von submaximalem Exergaming und Radfahren auf BDNF in T2DM

Exergaming und Radfahren wurden hinsichtlich ihrer akuten Regulation von BDNF nach einem submaximalen, 30-minütigen Training bei älteren T2DM untersucht.

Hierzu wurden vor Durchführung der Studie zwei Hypothesen verfasst:

1. Sowohl Exergaming als auch Fahrradergometrie führen zu einem akuten BDNF-Anstieg.
2. Exergaming führt durch die Kombination einer muskulären Ausdauerbelastung mit kognitiven Aufgaben zu einem stärkeren akuten BDNF-Anstieg als eine rein muskuläre Belastung auf dem Fahrradergometer.

Die Studie zeigt, dass eine submaximale Ausdauerbelastung BDNF erhöhen kann. Dies traf in dieser Studie jedoch nur für die Fahrradergometrie zu (BDNF-Anstieg um 20% bei $p=0,017$). Das Exergaming führte bei gleicher subjektiver Anstrengung nicht zu einem signifikanten BDNF-Anstieg im Serum der Teilnehmer. Hypothese 1 hat sich demnach zunächst nicht bestätigt. Die zusätzliche kognitive Komponente des Exergamings führte in unserer Studie im Mittel nicht zu einem zusätzlichen BDNF-Anstieg während des submaximalen Trainings. Eine Bildung des Mittelwerts aus Werten mit großer Streuung hat jedoch keine große Aussagekraft. Es liegt nahe, dass es weitere Einflussfaktoren auf die BDNF-Freisetzung durch Exergaming gibt, die im Rahmen dieser Studie nicht untersucht werden konnten, die aber bei den Probanden zu den unterschiedlichen

postinterventionellen BDNF-Ergebnissen führten. Hypothese 2 bleibt demnach offen und weitere Studien sind durchzuführen, um diese Einflussfaktoren zu messen und zu bestimmen.

Der trainingsinduzierte BDNF-Anstieg in älteren T2DM durch das Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer passt zu Ergebnissen anderer Studien mit gesunden Teilnehmern: Auch dort zeigte sich ein Anstieg des BDNFs, zum Beispiel durch submaximales akutes und wiederholtes aerobes Training [52] oder durch eine maximale Ausbelastung [38, 52, 104]. Nofuji et al beobachteten ebenfalls ein BDNF-Anstieg durch submaximales, ebenfalls 30-minütiges Ausdauertraining bei nicht Diabetes kranken Teilnehmern [84].

Im Folgenden sollen die BDNF-Werte der einzelnen Teilnehmer in dieser Studie diskutiert werden. Abbildung 13 auf Seite 41 zeigt visuell eindrücklich die prozentuale Veränderung des BDNFs im Serum der acht Probanden. Verglichen werden die Effekte des Exergamings (grün) und des Radfahrens (blau) auf die akute BDNF-Regulation.

Beim Exergaming zeigte sich die im Ergebnisteil beschriebene inhomogene Entwicklung der BDNF-Werte. Besonders herausstechend da abnehmend sind die BDNF-Werte der Probanden 1, 2 und 8. Interessant wäre die weitere zeitliche Entwicklung der BDNF-Werte dieser Probanden 1, 2 und 8 nach dem Exergaming gewesen. Denn der Peak des BDNF-Anstiegs kann bei untrainierte Probanden mitunter deutlich später sein, als der von trainierten Probanden [29, 67].

Beim Radfahren sieht das Bild der BDNF-Veränderung homogener aus: Bei allen Teilnehmern bis auf Proband 7 kam es zu einem BDNF-Anstieg. Betrachtet man die dazugehörigen Laktatwerte, so fällt auf, dass Proband 7 sowohl beim Exergaming als auch beim Radfahren als einziger Proband mit dem Laktat unter 2 mmol/l blieb. Es ist anzunehmen, dass dieser Teilnehmer nicht intensiv genug belastet wurde und der Anstieg im BDNF folglich ausblieb.

Effekte von submaximalem Exergaming und Radfahren auf andere neurotrophe Faktoren (VEGF, IGF-1) in T2DM

Wie eingangs erwähnt, sollen die BDNF Ergebnisse nun mit den gemessenen Werten zweier anderer neurotropher Faktoren untermauert werden. Es erfolgte die Bestimmung von VEGF und IGF-1, da diese Faktoren in Studien an Ratten als essentiell für die trainingsinduzierte Neurogenese und Neuroplastizität nachgewiesen wurden: Eine Blockade deren Passage nach intrazerebral führte zu einer Hemmung der trainingsinduzierten, positiven Effekte auf den Hippocampus der Ratten [19, 37, 122].

In unserer Studie zeigte sich ein VEGF-Anstieg durch das Radfahren um statistisch signifikante 14% ($p=0,012$) (siehe Abb. 14). Trotz subjektiv gleicher Belastung (BORG 14-15) durch das Exergaming führte dies nicht zu einem signifikanten VEGF-Anstieg. Beides ist konkordant zur akuten BDNF-Regulation in dieser Studie und unterstützt daher die Validität der BDNF-Ergebnisse. Man kann diskutieren, dass der VEGF-Anstieg während des Exergamings ausblieb, da die Sauerstoffaufnahme der Probanden währenddessen noch zu hoch gewesen sein könnte [19]. Diese These würde auch mit den geringeren Laktatwerten beim Exergaming korrelieren. Außerdem ist es wahrscheinlich, dass die mechanischen Kräfte, die während des Training auf die Skelettmuskulatur einwirkten, bei der Fahrradergometrie höher waren als beim Joggen im Rahmen des Exergamings und der VEGF-Anstieg beim Exergaming deshalb ausblieb [19].

Weder durch die Fahrradergometrie noch durch Exergaming zeigte sich eine signifikante Änderung des IGF-1 von prä- zu postinterventionell (siehe Abb. 16). Dies könnte mit folgendem Phänomen zusammenhängen: Friedrich et al fanden einen U-förmigen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und IGF-1-Werten [40]. T2DM weisen demnach also entweder hoch normale oder aber erniedrigte IGF-1-Werte auf. Ursächlich hierfür kann die Insulinresistenz bei T2DM sein, der eine Erhöhung des Somatostatins (growth hormone) folgt, welches wiederum IGF-1 reguliert [40]. Man kann die Hypothese aufstellen, dass die basalen IGF-1-Werte unserer Teilnehmer erhöht waren und ein trainingsinduzierter IGF-1-Anstieg dadurch abgeschwächt wurde [19].

Effekte von submaximalem Exergaming und Radfahren auf Herzfrequenz und Laktat in T2DM

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz während des Exergamings und des Radfahrens (108 ± 18 Schläge/Minute versus 113 ± 8 Schläge/Minute, $p > 0,05$). Allerdings ist die Herzfrequenz und deren Variabilität unter Belastung aufgrund des Diabetes der Teilnehmer und der Einnahme von Medikamenten mit negativ chronotroper Wirkung (β -Blocker) nur eingeschränkt beurteilbar [111].

Ein wichtiger Trigger für die Freisetzung von BDNF durch Training scheint das Laktat zu sein [19]. Schiffer et al zeigen dies eindrücklich in ihrer Humanstudie, bei der eine Laktatinfusion in Ruhe zu einem Anstieg der BDNF-Konzentration im Blut führte [109]. Passend dazu stellten Studien fest, dass Sportarten mit einem höheren Anstrengungsgrad und höheren Laktatwerten einen höheren BDNF-Anstieg zu Folge haben, als weniger anstrengende Sportarten [52, 84]. Dieser Zusammenhang bestätigte sich in unserer Studie: Im Schnitt hatten die Probanden trotz gleichem subjektiven Anstrengungslevel (BORG 14-15) bei der Fahrradergometrie um 48% signifikant höhere Laktatwerte (mit $3,7 \pm 1,1$ mmol/l, $p=0,043$) als beim Exergaming ($2,5 \pm 1,2$ mmol/l).

Die Differenz der Laktatwerte zeigt, dass die Probanden während der Fahrradergometrie stärker belastet wurden als beim Exergaming. Dies kann Folge einer erhöhten lokalen Aktivität der Beinmuskulatur beim Fahrradfahren sein [19]. Denn BDNF wird durch lokale Muskelkontraktionen freigesetzt: Abbildung 19 zeigt eine immunhistochemische Färbung einer Muskelbiopsie in vivo [91]. Verglichen wird der BDNF Gehalt im Muskel vor und 24 Stunden nach einer (mit zwei Stunden länger als unsere Intervention dauernden) Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer. Hier ist eindeutig zu erkennen, dass BDNF durch Muskelkontraktionen freigesetzt wird. Nimmt man an, dass Radfahren die Beinmuskulatur stärker beansprucht als Joggen auf der Stelle beim Exergaming, so ist die logische Folge: Beim Radfahren wird zum einen vermehrt Laktat, zum anderen aber auch vermehrt BDNF durch die Muskelkontraktion freigesetzt. Andererseits ist nicht klar, ob das durch das Training freigesetzte und im Serum gemessene BDNF aus kontrahierenden Muskelfibrillen stammt oder aus anderen zellulären Quellen [98].

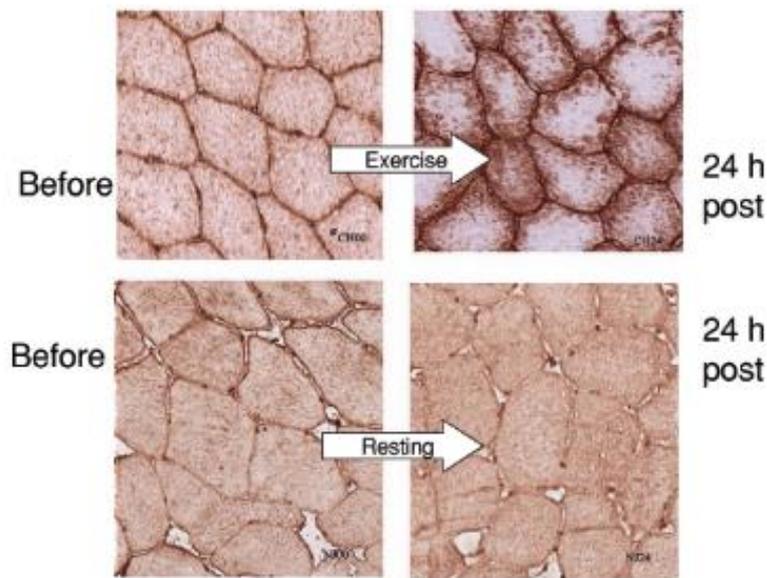


Abb. 20: Immunhistochemische Färbung einer Muskelbiopsie in vivo vor und 24 Stunden nach einem zweistündigen Training auf dem Ergometer: BDNF wird durch Muskelkontraktionen freigesetzt. [75]

Ein weiterer möglicher Grund für die höheren Laktatwerte beim Radfahren kann sein, dass die Probanden das Joggen auf der Stelle im Rahmen des Exergamings bei bereits geringerer muskulärer Belastung als subjektiv anstrengend empfanden (BORG 14-15), obwohl sie sich tatsächlich geringer belastet haben. Mit Hilfe der BORG-Skala wurde abgefragt, wie subjektiv intensiv die Belastungen bei Exergaming und Radfahren waren. Ziel war dabei ein Wert von 14-15 auf der BORG Skala (submaximale Anstrengung). Trotzdem zeigten die Laktatproben während des Radfahrens bei allen Probanden signifikant höhere Laktatwerte. Man kann daher vermuten, dass die muskuläre Belastung beim Joggen auf der Stelle im Exergaming subjektiv anstrengender von den Probanden wahrgenommen wurde als beim Radfahren. Hierfür würde das hohe Gewicht der Teilnehmer sprechen, welches den ein oder anderen sicherlich limitiert hat, die Knie höher zu nehmen oder die Frequenz des Joggens zu steigern, um die Belastung zu verstärken. Zudem ist Radfahren schonender für die Gelenke, während das Joggen auf der Stelle besonders bei den sehr unsportlichen Teilnehmern eine größere Belastung für die Gelenke darstellte.

Als dritte mögliche Ursache der Differenz der Laktatwerte beim Exergaming und Radfahren ist zu nennen, dass bei T2DM eine Hyperlaktatämie vorliegen kann und die Laktatwerte außerdem von der Dauer des Diabetes abhängen können [18]. Weiterhin kann der Laktattransport bei T2DM reduziert sein. Aufgrund dieser Faktoren ist eine Abschwächung des Laktatanstiegs denkbar [18].

Schlussendlich bleibt es fraglich, ob intensivere Belastungen im Sinne höherer Laktatwerte zu einem BDNF-Anstieg durch das Exergaming geführt hätten. Klinische Studien wie die von Ferris et al lassen annehmen, dass die trainingsinduzierte BDNF-Freisetzung vom Belastungsniveau abhängig ist [38]. Auch ein großes Review stellte eine positive Korrelation von Laktatwerten während der Belastung und dem BDNF-Anstieg fest [52]. Die halbstündige submaximale Belastung durch das Exergaming mit Laktatwerten von $2,5 \pm 1,2$ mmol/l wie in dieser Studie reichte jedoch nicht für einen signifikanten BDNF-Anstieg aus.

Weitere Studien, unter anderem zum Zusammenhang von Belastungsintensität und BDNF-Freisetzung, werden in Kapitel 4.3.2. Akute BDNF-Regulation durch verschiedene Sportarten zusammengefasst.

4.2 Einschränkungen der Studie

4.2.1 Patientenkollektiv

Potentielle Störvariablen, die sich durch die interpersonellen Unterschiede der Probanden ergaben, wurden vor Studienbeginn aufgenommen und in Voruntersuchungen getestet. Beispiele für potenzielle Störfaktoren sind die Dauer des Diabetes seit Erstdiagnose, Komorbiditäten, sowie das Alter. Die Diabetes Erstdiagnose lag bei den Teilnehmern $5,5 \pm 3,3$ Jahre zurück. In Kawandas Antwort [64] auf die Übersichtsarbeit von Bertram, Brixius und Brinkmann [11] wird diskutiert, dass Faktoren wie die Dauer des Diabetes sowie Komorbiditäten wie Dyslipidämie und arterielle Hypertonie den Effekt des Trainings beeinflussen können. Dies könnte auch auf die akute Regulation der neurotrophen Faktoren zutreffen. Um die Studienergebnisse trotz der möglichen Störfaktoren vergleichbar zu machen, wurden die Störvariablen durch Randomisierung in zwei Gruppen kontrolliert (siehe Kapitel 2.3 Studiendesign). Die Teilnehmer wurden also zufällig zu den Gruppen zugewiesen, die entweder mit Exergaming oder Radfahren begannen.

Eine klare Limitation der Studie ist die mit 8 Probanden geringe Probandenzahl. Dies lässt sich jedoch zum einen mit der schwierigen Probandenrekrutierung begründen: Teilnehmen konnten nur mindestens 65-jährige T2DM mit einem BMI > 25 kg/m², die nicht-insulinresistent und sehr unsportlich waren, gleichzeitig aber keine schweren Herz-Kreislaufkrankungen wie beispielsweise eine koronare Herzerkrankung haben durften. Zum anderen ist die geringe Probandenzahl Folge der Komplexität und Neuheit der Studie. Damit sollten die Ergebnisse trotz der geringen Teilnehmerzahl von besonderem Interesse sein.

4.2.2 Studiendesign und -durchführung

Beide Interventionen wurden im Sinne eines crossover Designs an allen Probanden getestet (siehe Abb. 6 S. 29). Durch die zeitlich versetzte Durchführung der zu untersuchenden Interventionen Fahrradergometrie und Exergaming wurde eine Strukturgleichheit der Probanden beider Interventionen gewährleistet. Ebenso sind durch dieses Studiendesign auch geringe signifikante Unterschiede bei dieser recht kleinen Kohorte von acht Probanden messbar. Die Randomisierung in die zwei Gruppen führte wie oben in Abschnitt 4.2.1 beschrieben dazu, dass die Störvariablen zufällig auf beide Gruppen verteilt wurden. Eine weitere mögliche Störvariable ist die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden. Laut der Testergebnisse des Mini-Mental-Status-Tests ($28,28 \pm 1,25$ von 30 Punkten) lag bei keinem der Probanden eine Demenz vor (definiert als unter 27 Punkte). Somit waren die Probanden hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit gut zu vergleichen.

Auswahl und Kontrolle des Belastungsniveaus

Die Auswahl des Belastungsniveaus während der Fahrradergometrie (Wattzahl) wurde durch eine Kombination aus BORG-Skala, Herzfrequenz und Laktat bei der Spiroergometrie (Ausbelastung bis zur muskulären Erschöpfung unter Messung der Atemgase) bestimmt. Es wurde diejenige Belastungsstufe in Watt für die Intervention ausgewählt, bei der die Probanden während der Ausbelastung auf dem Fahrradergometer den Bereich einer subjektiv schweren Anstrengung (BORG 14-15) angaben. Hierbei lag das Laktat in etwa im Bereich der anaerob/ aeroben Schwelle bei um die 4 mmol/l. Während der Belastung erfolgte dann eine Messung des subjektiven als auch des objektiven

Anstrengungsgrads mittels Abfragen der BORG Skala beziehungsweise Kontrolle von Herzfrequenz und Laktat.

Die beiden Interventionen fanden im Abstand von 7 Tagen zur gleichen Tageszeit statt, sodass die Leistungsfähigkeit der Probanden an den beiden Tagen gut zu vergleichen war.

Im Nachhinein ist zu diskutieren, ob die Kontrolle des Belastungsniveaus durch BORG-Skala, Herzfrequenz und Laktat ausreichend war. Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, differierten die Laktatwerte der Probanden während des Exergamings und der Fahrradbelastung erheblich. Die subjektiv schwere Belastung von 14-15 Punkten auf der BORG-Skala stimmte somit oftmals nicht mit den angestrebten Laktatwerten von um die 4 mmol/l überein. Ein Blick in andere Studien mit ähnlichem Untersuchungsaufbau führt zu der Frage, ob eine zusätzliche Kontrolle des Belastungsniveaus mithilfe der Messung eines bestimmten prozentualen Zielwerts der Sauerstoffaufnahme VO₂max aussagekräftiger gewesen wäre [67, 98, 109, 112].

Peripher venöse Blutabnahme und Analyse der BDNF-Werte mittels ELISA

Jeweils vor und nach den Belastungen wurde den Probanden Blut abgenommen und die Zeit bis zu dieser protokolliert. Aufgrund der unterschiedlichen Venenverhältnisse kam es bei den Probanden zu einer unterschiedlich raschen Blutabnahme nach der Belastung. Dabei war das längste Zeitfenster zwischen Ende der Belastung und der Blutabnahme 3,5 Minuten. Außerdem wurde darauf geachtet, dass bei einem Probanden die Zeit zwischen Ende der Belastung bis zur Blutabnahme bei beiden Interventionen möglichst gleich war. Kraus et al hielten sich bei der Blutabnahme nach der Belastung ebenfalls an 5 Minuten [67]. Trotzdem ist eine (teilweise) Verflüchtigung eines eventuell vorhandenen BDNF-Anstiegs in dieser Zeit denkbar. Rojas Vega et al stellten eine Verflüchtigung des BDNF-Anstiegs nach nur 3 Minuten nach Belastung fest [102].

Für die Studienergebnisse valider wäre die Anlage einer intravenösen Venenverweilkannüle wie auch bei Kraus et al [67] gewesen. Dies wurde im Vorhinein der Studie diskutiert, im Sinne der Probanden wurde sich aber dagegen entschieden. Denn das Legen einer intravenösen Braunüle ist zum einen schmerzhafter, zum anderen auch ein größerer Eingriff als eine peripher venöse Blutabnahme. Und selbst bei liegender

Venenverweilkanüle ist nicht garantiert, dass eine Blutabnahme darüber nach einer halbstündigen Belastung problemlos funktioniert.

Die neurotrophen Faktoren wurden mittels ELISA aus dem Serum bestimmt. Ein gemessener BDNF-Anstieg nach der Belastung bezieht sich somit auf die periphere, im Blut enthaltene BDNF Konzentration. An dieser Stelle sei erwähnt, dass ein peripher gemessener BDNF-Anstieg nicht zwangsweise einen zentralen Effekt im Sinne eines zentralen BDNF-Anstiegs zur Folge haben muss. Doch nur durch einen zentralen Anstieg des BDNFs kann der neurotrophe Faktor durch Anreicherung im Hippocampus die Neurogenese und Neuroplastizität beeinflussen und so die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen aufhalten. Aber wie kann der gewünschte zentrale Effekt des trainingsinduzierten BDNF-Anstiegs, die Modifizierung der neuronalen Plastizität, direkt gemessen werden? Um eine direkte Aussage über die trainingsinduzierte Regulation der Neuroplastizität durch das Radfahren und Exergaming zu treffen, könnte eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) vor und nach dem Training durchgeführt werden [57, 73]. Mittels dreidimensionaler Rekonstruktion von Dichte und Volumen der grauen und weißen Substanz sowie des Kortex könnten dann Rückschlüsse auf die Neuroplastizität gezogen werden [57]. Diese Methode ist jedoch einerseits aus Kostengründen kaum durchführbar. Andererseits kamen zwei Studien an Mausmodellen zu dem Schluss, dass periphere BDNF Level positiv mit zentralen BDNF Leveln korrelieren [3, 63]. Humanstudien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [63, 66]. Außerdem kann BDNF in beide Richtungen die Blut-Hirn-Schranke passieren [38]. Untersuchungen der arteriovenösen Differenz des BDNF (zwischen Arteria radialis und Vena jugularis interna) während und nach Ausdauerbelastungen zeigten, dass 70-80% des zirkulierenden BDNF aus dem Hirn stammen [132]. Somit kann geschlossen werden, dass der in dieser Studie gemessene periphere BDNF-Anstieg zu einem zentralen Anstieg von BDNF führen und somit auch zentrale Effekte auf Neurogenese und -plastizität haben kann.

4.3 Aktuelle Forschung bezüglich des Effekts von Sport auf BDNF und auf die kognitive Leistungsfähigkeit in T2DM

Ziel dieses Kapitels soll es sein, die Studienergebnisse in die aktuelle Forschung über eine trainingsinduzierte BDNF-Regulation und den nachfolgenden Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit in T2DM einzuordnen.

4.3.1 Bedeutung von BDNF in T2DM

Ein erniedrigtes BDNF steht in Zusammenhang mit Demenzerkrankungen. Ebenso kann ein niedriges BDNF Level mit Adipositas und diabetischen Komplikationen assoziiert werden, was im Folgenden erläutert werden soll.

Aufgrund der oben genannten Zusammenhänge lohnt ein Blick auf die basalen BDNF-Level bei Diabetikern: Eine extensive Literaturrecherche ergibt vornehmlich Studien, die ein erniedrigtes Serum-BDNF bei T2DM gegenüber der gesunden Kontrollgruppe fanden [42, 43, 51, 66, 82, 131]. Nur zwei Studien fanden ein erhöhtes Serum-BDNF bei Diabetikern [15, 117]. Eine Übersicht der Ergebnisse dieser Studien zeigt Tabelle 4.

Studie	n (T2DM)	n (Kontrolle)	BDNF (T2DM)	BDNF (Kontrolle)	P
Fujinami [42]	112	80	115 ± 5,2 ng/ml	20.0±7.3 ng/ml	< 0,01
Geroldi [43]	199	140	9.8 ± 3.2 ng/ml	12.3 ± 4.4 ng/ml	< 0,001
He [51]	37	37	22.04+ 6.72 ng/ml	28.53+16.14 ng/ml	< 0,05
Krabbe[66]	50	62	s. Abb. 20	s. Abb. 20	< 0,0001
Navaratna [82]	4 Ratten	4 Ratten	s. Abb. 19	s.Abb. 19	< 0,05
Zhen [131]	208	212	8.0±2.9 ng/ml	11.9±2.6 ng/ml	< 0,001
Boyuk [15]	88	33	206.81 ± 107.32 pg/ml	130.84 ± 59.81 pg/ml	< 0,001
Suwa [117]	24	7	40.6 ± 9.9 ng/ml	30.6 ± 7.2 ng/ml	0,19

Tab. 4: Studienübersicht über den Zusammenhang von basalen BDNF im Serum und bei T2DM.

Auch die Autoren einer Tierstudie stellten einen deutlich niedrigeren BDNF-Gehalt im Gehirn diabetischen Mäuse verglichen mit dem einer gesunden Kontrollgruppe fest (siehe Abb. 21) [82].

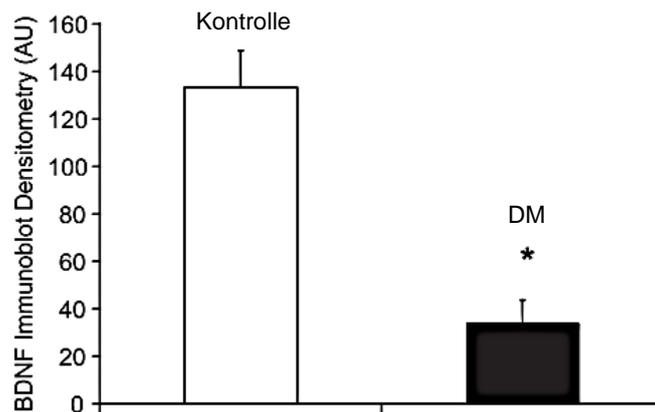


Abb. 21: Quantifizierung des BDNF-Gehalts im kortikalen Endothel von 6 Monate alten männlichen Ratten mittels Western Blot: Der BDNF Gehalt im Cortex diabetischer Ratten ist signifikant niedriger als der im Cortex nichtdiabetischer Ratten (* statistisch signifikant mit $P < 0,05$) [82].

Konkordant zu den erniedrigten basalen BDNF-Leveln bei T2DM stellten einige Studien eine Korrelation von niedrigen BDNF-Leveln mit einem hohen BMI fest [46, 69, 117] (siehe Abb.22). Ebenso bestand eine inverse Korrelation von Serum-BDNF zu Nüchternblutzucker und zur Dauer des Diabetes [32, 66, 69] (siehe Abb. 22). Niedrige BDNF-Serum-Level können zudem einen potentiellen Risikofaktor für diabetische Komplikationen wie beispielsweise die diabetische Retinopathie darstellen [69, 71].

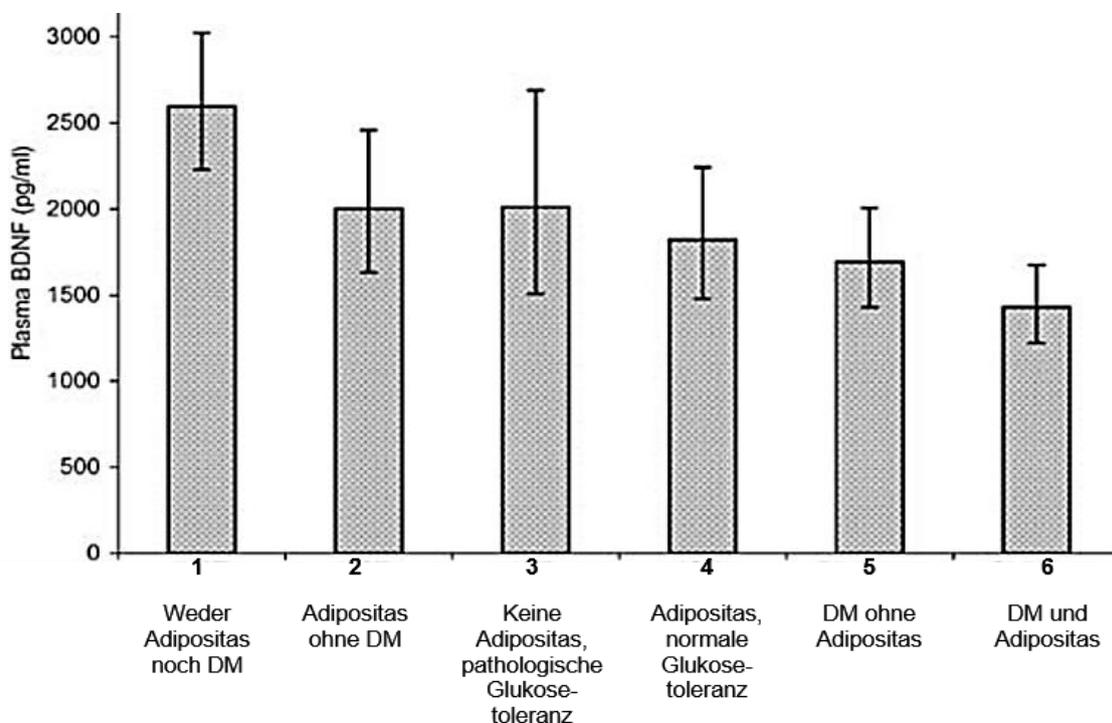


Abb. 22: BDNF Plasmakonzentration in sechs Gruppen, in welche die Probanden je nach Vorhandensein von Adipositas ($BMI > 30\text{kg/m}^2$), pathologischer Glukosetoleranz (OGTT 140 - 199mmol/l) und DM (in dieser Studie definiert als $HbA1c > 6,9\text{mmol/l}$ -abweichend von der Definition der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie [20]) eingeteilt wurden. Es zeigt sich eine relativ erniedrigte BDNF Plasmakonzentration bei Diabetespatienten gegenüber Patienten ohne Diabetes, sowie bei adipösen Patienten gegenüber nicht Adipösen. Modifiziert nach [66].

Die Ergebnisse der in Tab. 4 genannten Humanstudien und der Tierstudie von Navaratna et al zeigen zusammen genommen einen wahrscheinlichen Zusammenhang von Adipositas und T2DM mit niedrigen BDNF Basalwerten auf. Niedrige BDNF-Level in T2DM sind wiederum mit kognitiven Defiziten der Diabetiker assoziiert [131].

Daraus kann geschlossen werden, dass T2DM von einer langfristigen BDNF-Erhöhung durch Sport oder kontextuelles Lernen gleich zweifach profitieren: Zum einen kann es zu einer Besserung der kognitiven Fähigkeiten und damit zu einer präventiven Wirkung gegen neurodegenerative Krankheiten wie Alzheimer kommen (siehe Kapitel 1.2.2).

Zum anderen kann eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage durch eine langfristige Erhöhung von BDNF erreicht werden: Experimentelle und klinische Studien fanden heraus, dass BDNF regulierend in den peripheren Glukose- und Energiehaushalt eingreifen und somit das Körpergewicht kontrollieren kann [7, 31, 32, 91, 121]. Über eine Interaktion mit Leptin, Insulin, Neurotransmittern wie Dopamin und Serotonin, sowie verschiedenen im Darm vorkommenden Hormonen, kann eine periphere BDNF-Freisetzung im Darm nach Erreichen des ZNS das Sättigungsgefühl sowie Glukose- und Insulinproduktion regulieren [32]. Durch diese Mechanismen kann eine erniedrigte BDNF Plasmakonzentration eine Rolle in der Pathophysiologie von T2DM und Adipositas spielen [32, 66, 91].

4.3.2 Akute BDNF Regulation durch verschiedene Sportarten

Diese Studie vergleicht die Auswirkung von zwei Sportarten auf die BDNF Level speziell in T2DM. Neben unserer Studie gibt es zwei weitere, die die akute BDNF Regulation durch Training in T2DM beziehungsweise Prädiabetikern untersuchten: Swift et al verglichen aerobes Training auf dem Laufband mit Krafttraining und einer Kombination beider Sportarten für jeweils 2,5 Stunden pro Woche über eine Dauer von 9 Monaten. Sie stellten keinen signifikanten BDNF-Anstieg durch eine der Sportarten fest [118]. Baker et al verglichen viermal wöchentliches aerobes Laufbandtraining mit Stretching über eine Dauer von 6 Monaten bei Teilnehmern mit Prädiabetes ($140 \text{ mg/dL} \geq 2 \text{ h oGTT} < 200 \text{ mg/dL}$) oder neu diagnostiziertem Diabetes ($2 \text{ h oGTT} \geq 200 \text{ mg/dL}$) [5]. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt auf BDNF. Jedoch verbesserten die Probanden in der Laufbandgruppe ihre kognitive Leistung in verschiedenen Tests für Aufmerksamkeit und

Gedächtnisleistung signifikant. Ebenso zeigte sich eine Abnahme von zirkulierendem A β ₄₂, einem Biomarker für Alzheimer Demenz, bei den Probanden der aeroben Trainingsgruppe [5]. Dies bestätigt den präventiven Effekt von Ausdauertraining gegen Alzheimer in T2DM.

Zahlreiche Studien haben einen BDNF-Anstieg durch Sport auch in gesunden Probanden festgestellt [98]. Im Folgenden soll eine Übersicht bisher gewonnener Erkenntnisse bezüglich der akuten BDNF Regulation durch verschiedene Sportarten an gesunden Teilnehmern gegeben werden. Denn anzunehmen ist, dass der Effekt in T2DM zumindest ähnlich ist.

Zunächst zur Trainingsintensität: Unabhängig von der Sportart besteht eine positive Korrelation der Trainingsintensität mit dem BDNF-Anstieg sowohl in unserer Studie, als auch in Studien mit gesunden Probanden [38, 84]. Wie in Kapitel 4.1. bereits eingehend diskutiert, scheint Laktat ein entscheidender Trigger für die BDNF Freisetzung zu sein [109]. Als Beispiel sei die Studie von Nofuji et al genannt, die 30minütiges Radfahren bei einer Intensität von 60% und 40% des maximalen Sauerstoffverbrauchs verglich [84]. Hierbei führte nur das intensivere Training zu einem signifikanten BDNF-Anstieg.

Die meisten Studien, die die trainingsinduzierte BDNF Regulation in gesunden Probanden untersuchten, sind mit aerobem Training bei submaximaler Belastung durchgeführt worden. Das Ausdauertraining mit dem Rad [5, 38, 104, 112, 118], Rudern [98] oder auch Sprinttraining [128], Nordic walking, Gymnastik [106] und Joggen [35] führten zu einem signifikanten akuten BDNF-Anstieg bei den Probanden [52, 65, 119]. Krafttraining hingegen scheint keinen Effekt auf periphere BDNF-Level zu haben [52, 68].

Dauer und Häufigkeit des Trainings im Rahmen der einzelnen Studien differieren dabei von einmaligem 10-minütigem Training bis 60-minütigem Training über eine Dauer von mehreren Monaten. Eine 29 Studien umfassende Metaanalyse von Szuhany et al beschreibt einen insgesamt moderaten Effekt von einmaligem Training auf BDNF (Hedges' $g \frac{1}{4} 0.46$, $p < 0.001$) [119]. Regelmäßiges Training jedoch intensiviere den BDNF-Anstieg (Hedges' $g \frac{1}{4} 0.59$, $p \frac{1}{4} 0.02$). Eine regelmäßige Wiederholung des Trainings kann also empfohlen werden. Langfristig zeigte sich ein statistisch geringer Effekt auf die basalen BDNF-Werte (Hedges' $g \frac{1}{4} 0.27$, $p \frac{1}{4} 0.005$). Es gibt aber durchaus auch Hinweise auf einen positiven Effekt des Trainings auf die BDNF-Regulation nach bereits wenigen Wochen:

Eine Studie an Ratten zeigt, dass bereits ein einwöchiges Training im Laufrad die BDNF-mRNA Level im Hippocampus der Ratten signifikant steigern kann (+13%, $p < 0,05$) [125, 132]. Eine andere Studie an Ratten weist einen signifikanten BDNF-Anstieg im Hippocampus nach einem 5-wöchigen Training nach ($p < 0,05$) [112].

Schlussendlich lässt sich festhalten, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein zeitlicher Verlauf von trainingsinduzierter Neurogenese bekannt ist und Empfehlungen über Dauer und Häufigkeit des Trainings daher nicht fundiert gegeben werden können. Einem akuten peripheren BDNF-Anstieg besonders zuträglich scheint aerobes, submaximales Training mit regelmäßiger Wiederholung zu sein [26, 52, 65, 119]. Bertram et al schlagen in ihrem Review ein moderates Ausdauertraining mindestens 3 mal pro Woche mit einer Mindesttrainingszeit von 150 Minuten pro Woche vor [11].

4.3.3 Positive Effekte von akuter und langfristiger Hochregulation von BDNF in T2DM

Nach der Betrachtung der akuten Regulation von BDNF durch verschiedene Sportarten stellt sich die Frage, ob und wie genau ein BDNF-Anstieg die Kognition verbessern und somit präventiv gegen Demenzerkrankungen wirken kann.

Transienter versus langfristiger BDNF-Anstieg

Zunächst zur Frage, wie regelmäßig und oft ein Training durchgeführt werden sollte, um eine langfristige Steigerung des BDNFs sowie vor allem eine Verbesserung der kognitiven Funktion zu erreichen. Ein regelmäßiges Training zeigt, wie oben beschrieben, einen größeren BDNF-Anstieg direkt nach der Belastung, als ein nur einmalig durchgeführtes Training [119]. Es ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob ein dauerhafter Anstieg des basalen BDNFs durch regelmäßiges Training oder ein akuter, transienter BDNF-Anstieg nach dem Training bedeutender für Neurogenese und Neuroplastizität ist.

Szuhany et al fassen in ihrem Review Studien zusammen, in denen regelmäßiges Training zu einem leichten Anstieg des basalen BDNFs führte, woraus eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit folgen kann [119]. Die Protokolle dieser Studien umfassten ein regelmäßiges Training 2 bis 5-mal pro Woche über eine Dauer von 5 Wochen bis hin zu 2 Jahren [119]. Positive Effekte im Sinne eines Anstiegs des basalen BDNFs zeigten sich bereits nach 5-wöchigem Training [119].

Jedoch kann auch schon ein akuter BDNF-Anstieg nach einmaligem Training direkte Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben [35, 38, 106]. Beispielsweise zeigen Winter et al in Ihrer Studie, dass ein direkt nach 2 Sprints von jeweils 3 Minuten Dauer durchgeführter Vokabeltest signifikant besser ausfiel als ohne Training [128]. Sie begründen den Effekt mit der verbesserten Langzeitpotenzierung durch das gestiegene BDNF. In diesem Zusammenhang ist eine Tierstudie von Patterson zu nennen, die Hippocampi von BDNF-Gen knockout Mäusen mit BDNF behandelte, was eine komplette Revision der Defizite der Langzeitpotenzierung zur Folge hatte [90]. Daher ist anzunehmen, dass auch der akute BDNF-Anstieg nach dem Sport Auswirkungen auf die Kognition haben kann. Dies steht der früher verbreiteten Meinung entgegen, dass neurotrophe Faktoren ihre Effekte erst nach Tagen oder Wochen entfalten [16].

Die oben genannten Studienergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass sowohl akutes, einmaliges als auch regelmäßiges, dauerhaftes Training einen Effekt auf die BDNF-Regulation hat. Der genaue zeitliche Verlauf von trainingsinduzierter Neurogenese bleibt jedoch in weiteren Studien zu untersuchen.

Studienlage zur Auswirkung von Training auf Kognition

Zu beantworten ist nun noch die Frage, ob der trainingsinduzierte BDNF-Anstieg überhaupt einen Effekt auf die Neurogenese und damit eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit zur Folge hat.

Tierexperimente zeigen eindeutige Resultate: Eine Blockade des BDNFs im Hirn von Ratten hemmt die trainingsinduzierte Verbesserung in kognitiven Tests wie dem Morris-Wasserlabyrinth [125]. Dieser Test überprüft das räumliche Gedächtnis. Die Tiere schwimmen in einem Pool und werden trainiert, sich die Lokalisation einer nicht sichtbaren Plattform unterhalb der Wasseroberfläche zu merken [125]. Da BDNF bei den Tieren blockiert war und folglich trainingsinduziert nicht ansteigen konnte, konnte das Training nicht zu einer Verbesserung des räumlichen Gedächtnisses im Wasserlabyrinth führen. Die Blockade des BDNF-Gens hemmt außerdem möglicherweise den Effekt des Trainings auf intrazelluläre Signalwege von BDNF, unter anderem über CREB (siehe Kapitel 1.3.3 Signaltransduktion) [91, 125].

Auch Humanstudien haben einen Zusammenhang zwischen trainingsinduziertem BDNF-Anstieg und verbesserter Kognition festgestellt. Mehrere Studien zeigen auf, dass es zu einer zentralen Anreicherung von BDNF durch Training kommt [11, 12, 35].

Huang et al fassen außerdem Humanstudien zusammen, in denen Ausdauertraining zu einer Verbesserung der Leistung in kognitiven Tests wie dem Stroop Test (Zuordnung von Farben und Bildern) oder einem Vocabulary learning task (assoziatives Lernen, Zuordnung von Bildern und einem frei erfundenen Wort) geführt hat [38, 52, 128].

Des Weiteren gibt es auch Humanstudien, die die Auswirkungen eines BDNF-Anstiegs auf neuroanatomischer Ebene mittels eines MRT untersuchten. Die MRTs der Probanden zeigten beispielsweise eine Volumenzunahme von grauer Hirnsubstanz nach einem 6-monatigen Training [106]. Außerdem bestand eine positive Korrelation von körperlicher Aktivität und der Volumenzunahme, sowie der Gedächtnisleistung [106]. Weiterhin zeigte sich bei Probanden eines einjährigen, submaximalen Walking Programms ein Wachstum des Hippocampus um 2% und eine Verbesserung des räumlichen Gedächtnisses [35]. Ferner stellten die Autoren eine positive Korrelation von BDNF-Anstieg und Wachstum des Hippocampusvolumens fest. Dieses Erkenntnis ist insbesondere für ältere Menschen bedeutend, da das Hippocampusvolumen im Alter abnimmt und kleinere Hippocampi mit milden kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert sind [35]. Daraus kann gefolgert werden, dass die Hippocampi durch Sport auch dann noch an Volumen zunehmen können, wenn bereits kognitive Beeinträchtigungen im Sinne einer Demenz aufgetreten sind. Ältere Menschen können die altersbedingte Volumenabnahme des Hippocampus damit effektiv um ein bis zwei Jahre revidieren, so die Autoren [35]. Zu einem ähnlichen Schluss kommt eine andere Studie, die bei älteren Frauen mit bereits beginnender Demenz eine Verbesserung der Kognition sowie eine Zunahme des Hippocampusvolumens durch ein 6-monatiges, zweimal wöchentliches aerobes Training erzielen konnte [17]. Auch die oben bereits genannte Tierstudie von Patterson unterstützt diese Annahme, da hier die zentrale Gabe von BDNF an BDNF-Gen knockout Mäuse eine komplette Revision der Defizite der LZF zur Folge hatte [90].

Es lässt sich zusammenfassen, dass Training in zahlreichen Studien zu einer akuten Verbesserung von Gedächtnisleistungen in kognitiven Tests [88] sowie zu einer Volumenzunahme von Hippocampus oder grauer Hirnsubstanz [35, 106] führte. Insbesondere

ältere Menschen mit bereits bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen profitieren von diesen Effekten.

Potentielle präventive Effekte von Training auf AD/ Demenz

Nachdem dargelegt ist, dass regelmäßiges aerobes Training zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt, soll nun erläutert werden, wie dies genau geschieht kann. Über die zugrunde liegenden Mechanismen ist bisher wenig bekannt, was mit der schwierigen und kostspieligen Untersuchung der Mechanismen im ZNS sowie der eingeschränkten Übertragbarkeit von Tierstudien auf Menschen zu begründen ist [132].

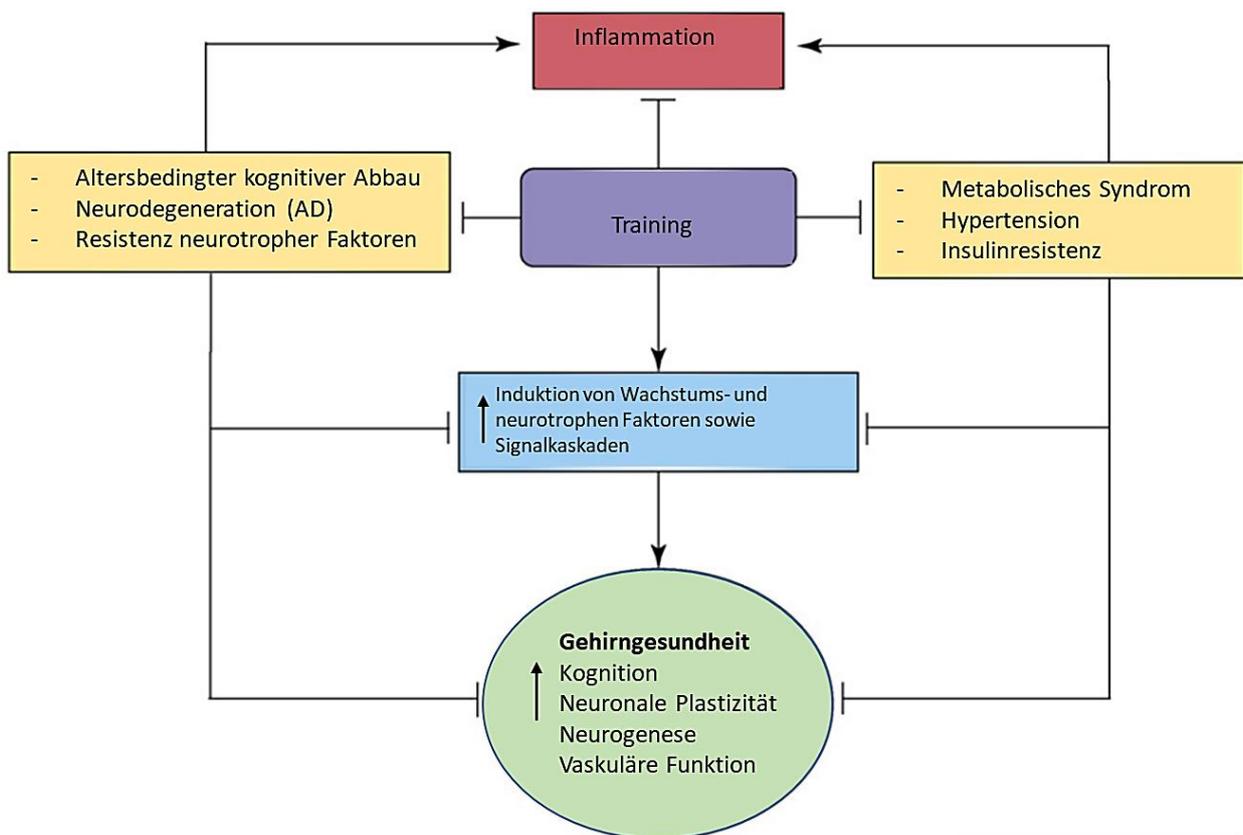


Abb. 23: Training induziert zum einen die Induktion von Wachstumsfaktoren und Signalkaskaden, zum anderen für die Gehirngesundheit verantwortliche Mechanismen: Eine Steigerung von Kognition, neuronaler Plastizität, Neurogenese und vaskulärer Funktion. Außerdem reduziert regelmäßiges Training verschiedene Risikofaktoren, die die Gehirngesundheit schädigen und Inflammation verstärken: Hypertension und Insulinresistenz als Komponenten des metabolischen Syndroms. Diese Faktoren wiederum können zum altersbedingten kognitiven Abbau, neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD und einer Resistenz gegenüber neurotropher Faktoren beitragen, die ihrerseits zur Inflammation führen und die Gehirngesundheit schädigen können. All diese Mechanismen sind für T2DM besonders bedeutend. Zusammengefasst hemmt Training all jene Faktoren, die für die Gehirngesundheit schädigend sind, und verstärkt all jene für die Gehirngesundheit wichtigen Prozesse, sodass Krankheiten wie AD aufgehalten werden können. Modifiziert nach [29].

Neurotrophe Faktoren sind zentraler Bestandteil der Hypothesen (siehe Abb. 23). In Studien mit Nagern konnte eine direkte, aktivitätsinduzierte Steigerung der BDNF Expression im Bereich des Hippocampus der Mäuse aufgezeigt werden [98, 112]. Da basales BDNF wie eingangs beschrieben (siehe Kapitel 1.3.3) ein wichtiger Stimulus für Neurogenese und neuronale Plastizität ist, scheint eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit über eine trainingsinduzierte BDNF-Steigerung logisch. Direkt in Humanstudien nachgewiesen werden konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht. Die von BDNF verstärkte Langzeitpotenzierung, ein Mechanismus des Langzeitgedächtnisses, kann ebenfalls eine Verschlechterung kognitiver Funktionen beispielsweise im Rahmen einer AD aufhalten [29].

Ein weiterer neurotropher Faktor, der trainingsinduziert hochreguliert werden kann, ist IGF-1 [10, 21, 103]. Neurogenese kann neben BDNF auch von IGF-1 induziert werden. Beide Faktoren stehen in engem Zusammenhang, denn IGF-1 kann den BDNF Rezeptor TrkB im Hippocampus hochregulieren und die Wirkung von BDNF somit verstärken [29]. Peripheres IGF-1 spielt außerdem eine Rolle in der trainingsinduzierten Neubildung von Blutgefäßen (siehe Abb. 23 vaskuläre Funktion). Hierfür ist auch ein weiterer neurotropher Faktor, VEGF, wichtig, der ebenfalls durch Training hochreguliert werden kann [29, 49, 116, 126].

Neben den neurotrophen Faktoren spielt auch die Volumenzunahme von Hippocampus und/ oder grauer Hirnsubstanz durch Training eine bedeutende Rolle in der trainingsinduzierten Prävention gegen neurodegenerative Erkrankungen. Diese Effekte sind bereits in Kapitel 4.3.3 beschrieben und in Humanstudien untersucht [35, 106].

Speziell für T2DM wichtig in der Prävention mit Training gegen Demenz sind die in diesem Abschnitt beschriebenen Mechanismen, die bereits in Kapitel 1.2.2 als gemeinsame pathophysiologische Grundlagen von T2DM und AD beschrieben wurden und im Review von Bertram et al sehr fundiert dargelegt werden [11]. Durch regelmäßiges Ausdauer- oder Krafttraining kann oxidativer Stress abgeschwächt werden, indem inflammatorische Moleküle (IL-6, TNF- α , C-reaktives Protein (CRP)) reduziert und anti-inflammatorische Zytokine (IL-4, IL-10) sowie reactive-oxygen species (ROS) mit antioxidativen Eigenschaften gesteigert werden [9, 11]. In Tierstudien konnte bereits gezeigt werden, dass immobile Ratten über ein schlechteres Erinnerungsvermögen verfügen, da sich durch

die Immobilität ein oxidativer Schaden an Makromolekülen im Hippocampus einstellte [97]. Außerdem zeigte sich im Hippocampus von Mäusen, die sich regelmäßig im Laufrad bewegten, eine verbesserte mitochondriale Funktion gemessen anhand des oxidative phosphorylation complex content [9]. Hierüber kann der mitochondrialen Dysfunktion als gemeinsame Pathophysiologie von AD und T2DM (siehe Kapitel 1.2.2) entgegenwirkt werden [9]. Training kann außerdem zu einer Verbesserung der endothelialen Funktion sowie der Gehirndurchblutung führen – unter anderem über VEGF und eine verbesserte Bioverfügbarkeit von NO [11]. Ferner vermag Training zytotoxische Ceramide zu reduzieren – Proteine, die folglich weniger pro-inflammatorische Moleküle im ZNS anreichern können [11]. Außerdem wird durch die Reduktion von Ceramiden die zentrale Insulinresistenz abgeschwächt, die ebenfalls zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann [11]. Fraglich ist noch, ob Training auch zu einem vermehrten Abfluss von neurotoxischem β -Amyloid führt und ob die positiven Effekte des Trainings auf die Kognition auch auf einem ansteigenden Testosteronlevel durch Sport zu begründen sind [11].

Alle oben genannten Hypothesen trainingsinduzierter präventiver Effekte gegen Demenz sind für T2DM besonders bedeutsam. Denn T2DM tragen zum einen ein deutlich erhöhtes Risiko für AD [25, 27, 70] und sollten sich der genannten präventiven Effekte besonders bewusst sein. Zum anderen sind T2DM prädisponiert für periphere Risikofaktoren, die zu einer Beeinträchtigung kognitiver, zentraler Gehirnfunktionen führen können. Risikofaktoren der Gehirngesundheit sind alle Faktoren des metabolischen Syndroms (Hypertonie, Insulinresistenz, stammbetonte Adipositas und Hyperlipidämie) und davon im Besonderen Hypertonie und Insulinresistenz (siehe Abb. 21) [29].

Diese Risikofaktoren der Gehirngesundheit lassen sich durch regelmäßigen Sport reduzieren. Dass Adipositas, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, HbA1c und Hyperglykämie durch Sport reduziert werden können ist allgemein bekannt [11]. So kann vaskulären Komplikationen des T2DM wie einer vaskulären Demenz, einem Apoplex oder einem akuten Koronarsyndrom vorgebeugt werden. Aber auch eine Hypertonie kann sich durch Sport verbessern: Ein großes Review untersuchte Studien mit insgesamt knapp 4000 Teilnehmern und kam zu dem Schluss, dass submaximales Ausdauertraining schon ab einer Dauer von 4 Wochen zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks speziell bei Hypertonikern führte (-6.9 mmHg, $p < 0,001$) [28]. Dies beruht vermutlich auf einer

Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands, Veränderungen im sympathischen Nervensystem sowie einer Reduktion von Renin [11].

Es sind also nicht nur zentrale Mechanismen, die die positiven Effekte des Trainings auf die Gehirngesundheit bewirken. Mit der trainingsinduzierten Verbesserung peripherer Risikofaktoren sind es durchaus auch systemische Mechanismen [29].

Insofern profitieren T2DM in besonderem Maße von regelmäßigem Training, welches zusammenfassend über strukturelle, molekulare und zelluläre Anpassungsmechanismen, unter anderem über eine verstärkte Expression von neurotrophen Faktoren wie BDNF, die Kognition verbessern und Demenzen entgegenwirken kann [11].

Die besondere Rolle von BDNF liegt in der trainingsinduzierten Induktion von Neurogenese und neuronaler Plastizität, also einem zentralen Effekt. BDNF wirkt in der trainingsinduzierten Prävention von Demenzen jedoch nicht nur zentral, sondern auch peripher beziehungsweise systemisch: Aus dem kontrahierenden Skelettmuskel freigesetztes BDNF steigert die Fettoxidation [91] und trägt so zur Reduktion der Adipositas bei.

4.4 Schlussfolgerung: Sport als Prävention gegen Demenz

Bei allen oben genannten Limitierungen dieser Studie können, auch durch die Einordnung dieser Studie in die aktuelle Forschung, folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Eine einmalige 30minütige, submaximale Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer kann zu einer akuten Hochregulation des BDNFs im Serum bei älteren T2DM führen. Die Höhe des BDNF-Anstiegs ist dabei von der Höhe des Belastungsniveaus und des Laktatanstiegs abhängig. Eine rein muskuläre Belastung im Rahmen eines regelmäßigen moderaten, aeroben Trainings (Radfahren oder Joggen) ist aus jetziger Sicht am geeignetsten für T2DM zur Prävention einer Demenzerkrankung. Ob eine Kombination aus muskulärem Ausdauertraining und kognitivem Training wie beim Exergaming bei gleicher Intensität der Belastung (Laktatniveau) ebenfalls zu einer Hochregulation des BDNFs führt und gegebenenfalls sogar zu einem höheren BDNF-Anstieg als bei einer rein muskulären Belastung, bleibt zu prüfen. Krafttraining zeigte in verschiedenen Studien keine Auswirkung auf die BDNF-Level und führt daher vermutlich nicht zu einer Verbesserung kognitiver Leistungen [119].

Neben BDNF können auch andere neurotrophe Faktoren wie IGF-1 und VEGF durch Training ansteigen und folglich zu einer verbesserten kognitiven Fähigkeit führen [29]. Die Studienlage hierzu ist jedoch uneinheitlich.

Diese Studie ist als Pilotstudie gedacht und soll von einer größer angelegten Studie mit mehr Teilnehmern und längerer Trainingsdauer gefolgt werden. Denn besonders eine langfristige Hochregulation von BDNF durch regelmäßiges Ausdauertraining kann tatsächlich bleibende Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bewirken [119]: Über eine Induktion von Neurogenese und Neuroplastizität, eine Volumenzunahme des Hippocampus und/ oder der grauen Hirnsubstanz kann die kognitive Leistungsfähigkeit älterer T2DM verbessert, sowie der Entstehung von Alzheimer und anderen Demenzen entgegenwirkt werden [11, 125].

Statistisch zeigte sich in vielfachen Studien diese positive Korrelation von Ausdauertraining, BDNF-Erhöhung und Verbesserung der Kognition. Auch wenn die Ergebnisse aufgrund der insgesamt sehr kleinen Kohorten mit Vorsicht bedacht werden sollten, kann von einem positiven Effekt von regelmäßigem Training auf die Neurogenese ausgegangen werden. Allerdings konzentrieren sich die meisten Studien dabei auf gesunde Probanden. Weitere Forschung zur Untersuchung des statistischen Zusammenhangs von Training auf BDNF-Level speziell in Patienten mit T2DM/ metabolischem Syndrom und/ oder Demenz/AD ist nötig.

Der Beweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer BDNF-Erhöhung, der Induktion von Neurogenese und der Prävention von Alzheimer ist jedoch nicht möglich [35, 105]. Ebenso lässt sich nicht untersuchen, ob ein verminderter BDNF-Wert bei Patienten mit T2DM und/ oder AD Ursache oder lediglich Konsequenz der Erkrankung und folglich der kognitiven Einschränkungen ist. Denn die genauen trainingsinduzierten molekularen Prozesse, die vor allem im Hippocampus stattfinden, sind nur post mortem im Hirngewebe von Tiermodellen zu untersuchen. Zur definitiven Diagnosestellung einer Alzheimererkrankung ist ebenfalls die Untersuchung des Hirngewebes post mortem nötig [27]. Damit ist eine exakte Untersuchung der Zusammenhänge von BDNF-Anstieg, Induktion von Neurogenese und daraus folgender Gedächtnisverbesserung methodisch nicht möglich.

4.5 Ausblick: BDNF als Therapeutikum

Die krankheitsmodifizierende Therapie von Demenzen verfolgte bisher einen Toxin-reduzierenden Ansatz, zielt also bei Alzheimer darauf ab, neurotoxische Amyloidplaques und Tau-Proteine zu reduzieren [72]. Neue Ergebnisse von Phase III-Studien, die Eingriffe in die Amyloid-Kaskaden untersuchten, zeigen zwar eine Reduktion der Plaques, jedoch keine vielversprechenden klinische Verbesserung [44, 77]. Aktuelle Forschung um eine effektive Therapie gegen Demenz sollte daher auch andere Ansätze verfolgen. Die Hochregulation von BDNF verfolgt eine neuartige Therapiestrategie, nämlich einen Eingriff in die Pathophysiologie von AD: BDNF als pro-survival Faktor und als Modulator von neuronaler Plastizität und Neurogenese führt zu synaptischer Reparatur.

Humanstudien, die eine direkte Wirkung einer exogenen BDNF-Gabe als Therapeutikum gegen neurodegenerative Erkrankungen und speziell Demenzen untersuchten, gibt es derzeit noch nicht. Jedoch kann aufgrund der im Kapitel 4.3.3 beschriebenen positiven Effekte von BDNF auf Kognition und Gehirngesundheit, sowie aufgrund der inversen Korrelation von BDNF und dem Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen (siehe Kapitel 1.3.4) von einer insgesamt präventiven Wirkung des BDNFs gegen diese ausgegangen werden.

Weiterhin sind vielversprechende Ergebnisse von einer in vivo und in vitro BDNF-Gabe an Tiermodellen bekannt, die im Folgenden aufgeführt werden. Die erste Studie, die positive Effekte einer BDNF-Gabe auf die synaptische Übertragung (Potenzierung basaler synaptischer Übertragung an CA1 Synapsen) in vitro zeigen konnte, wurde 1995 an Schnitten von Hippocampi von Ratten durchgeführt [61]. Eine in vivo Studie am Tiermodell untersuchte die Wirkung von intrahippocampaler Infusion einer hohen Dosis BDNF und konnte eine langfristige basale Potenzierung basaler synaptischer Übertragungen im Gyrus dentatus feststellen [76]. Eine aktuellere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die zelluläre Antwort auf eine BDNF-Infusion von der Schnelligkeit der Infusion abhängt: So führte eine schnelle Infusion in kultivierten Hippocampi von Ratten über einen rapiden Anstieg der BDNF-Konzentration und über eine transiente Aktivierung des TRKB-Rezeptors zu einer rapiden Verbesserung synaptischer Übertragungen. Eine langsame Infusion hingegen bewirkte eine Steigerung der Langzeitpotenzierung über eine langsamere Steigerung von BDNF-Konzentration und TRKB-Aktivierung [59].

Eine beeindruckende in vivo Studie untersuchte neuroprotektive Effekte einer BDNF-Gabe an Nagetiere und Affen in fortgeschrittenem Alter und mit AD in verschiedenen Serien [81]. Mäusen wurde mittels gentechnischer Verfahren AD in ihr Genom integriert. Eine Übertragung des BDNF Gens auf das Genom dieser Mäuse führte zu einer vollständigen Revision des AD-induzierten Verlust von Synapsen und stellte Gedächtnis und Erinnerungsvermögen wieder her. Diese Ergebnisse zeigten sich unabhängig von einem Effekt auf Amyloid-Plaques, was die Notwendigkeit neuartiger Therapieansätze gegen AD verstärkt. In einer nächsten Serie wurde älteren Ratten sowie gealterten Affen BDNF mittels einer Infusion zugeführt. Die Ratten zeigten daraufhin eine Revision von altersbedingten kognitiven Defiziten und die Affen eine Revision altersbedingter, neuronaler Atrophie. Die Ergebnisse dieser aufwändigen Studie zeigen eindeutig, wie substantiell die neuroprotektiven Effekte einer BDNF-Administration als Prävention von altersbedingtem kognitivem Abbau sowie AD sind.

Ein Problem bei der intravenösen Gabe von BDNF ist, dass nur ein geringer Teil des zugeführten BDNFs tatsächlich das Gehirn erreicht und zentral wirken kann [2]. Daher wurde BDNF in den bisher durchgeführten Studien an Tiermodellen intrathekal oder intraventriculär zugeführt, was in der klinischen Praxis sicherlich nicht praktikabel ist. Neben der direkten intravenösen Gabe von BDNF existieren bisher außerdem mehrere pharmakologische Ansätze für Substanzen, die BDNF hochregulieren können: TRKB-Agonisten und kleine Moleküle, die die endogene Synthese von BDNF steigern können [2, 72]. Außerdem wird eine Gabe von Kofaktoren wie Vitamin B12 und Dexamethason, die die Expression von BDNF steigern können, diskutiert [7]. Ein weiteres Beispiel hierfür ist das gegen AD häufig eingesetzte Memantin, welches eine Steigerung der Expression von BDNF im limbischen Kortex bewirken kann [60].

Auch als Therapeutikum für kardiovaskuläre Erkrankungen wie einem akuten Koronarsyndrom und einem Apoplex wird eine exogene BDNF-Zufuhr diskutiert [13, 24, 93, 108]. Im Tiermodell zeigte sich bereits eine gute Wirksamkeit einer exogenen BDNF-Gabe in der Genesung von Ratten mit photothrombotisch induzierter Ischämie: Schäbitz et al gaben für die ersten 5 Tage nach dem Apoplex eine Dosis BDNF intravenös pro Tag. Die Ratten zeigten daraufhin signifikant verbesserte sensomotorische Testergebnisse (zum Beispiel beim Entfernen eines Klebebandes) für bis zu 6 Wochen [108]. Außerdem

konnte man eine signifikant gesteigerte Neurogenese per Immunfluoreszenz messen. Diese Ergebnisse zeigen die potentielle Wirkung von BDNF als Modulator von zentraler Neurogenese, der das Outcome von Patienten mit zerebraler Ischämie langfristig verbessern kann.

Eine exogene BDNF-Gabe oder Steigerung der endogenen BDNF-Expression kann auch als neuartiger Ansatz in der antidiabetischen Therapie gesehen werden. Experimentelle Studien an Mäusen haben bereits eine solche exogene BDNF Gabe untersucht und fanden Hinweise auf einen hypoglykämischen Effekt einer systemischen Gabe von BDNF an übergewichtige, nicht Insulin-pflichtige, diabetische Mäuse [7, 86, 121]. Der Effekt persistierte über drei Wochen nach der Gabe und führte zu einer Körpergewichtsabnahme, welche nicht durch eine Reduktion der Nahrung, sondern durch eine signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle im Sinne einer Reduktion des HbA1c-Wertes bedingt war: Bekamen diabetische Mäuse ein oder zweimalig pro Woche eine Dosis von 70 mg BDNF/kg Körpergewicht über insgesamt drei Wochen, so führte dies zu einer signifikanten Reduktion im HbA1C verglichen mit der Kontrollgruppe [86]. Vorteilhaft ist sicherlich, dass bereits eine einmal pro Woche gegebene BDNF Dosis einen wochenlangen positiven Effekt auf den diabetischen Glukosestoffwechsel haben kann [86]. Außerdem kann BDNF einer Erschöpfung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas vorbeugen [7] und führte in Studien zu einer verbesserten Insulin-Sensitivität [66, 75, 121].

Diese Dissertation soll dazu beigetragen, die theoretischen Hintergründe einer positiven Wirkung von endogenem und exogenem BDNF für Patienten mit T2DM und neurodegenerativen Erkrankungen aufzuzeigen und leitet über in zukünftige Forschung zu einer exogenen BDNF-Gabe als neuartigem Therapieansatz. Die Wirksamkeit einer exogenen BDNF-Gabe oder endogenen BDNF-Steigerung als Therapie gegen Alzheimer und Demenzen, sowie in der antidiabetischen Therapie, bleibt in Humanstudien zu belegen.

5 Zusammenfassung

Typ-2-Diabetiker haben im Alter ein 1,5-2fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz wie der Alzheimer Demenz. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass eine akute Freisetzung von Serum BDNF sowohl durch sportliche Aktivität als auch durch alleiniges kognitives Training eine Verbesserung kognitiver Funktionen zur Folge hat und damit die Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen zu verhindern vermag.

Diese Studie untersucht zum ersten Mal, ob die akute Regulation von Serum BDNF bei älteren Typ-2-Diabetikern von der Sportart abhängig ist. Verglichen werden die BDNF-Serumwerte vor und nach einer submaximalen Belastung auf dem Fahrradergometer mit denen vor und nach Exergaming an der Wii® - Konsole, einem Ausdauertraining mit zusätzlicher kognitiver Komponente über ein TV-Gerät. So wurde geprüft, ob eine Kombination aus körperlicher Aktivität mit kognitiven Komponenten im Exergaming bei älteren T2DM zu einer höheren Freisetzung von BDNF führt, als eine rein muskuläre Belastung durch die Fahrradergometrie.

Es wurden acht übergewichtige, nicht-insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker rekrutiert, die in einer 2x2 crossover Design Studie jeweils eine 30-minütige submaximale Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer und durch Exergaming erfuhren. Um den Grad der körperlichen Anstrengung zu vergleichen, wurden objektive Parameter wie Herzfrequenz und Laktatwerte ebenso protokolliert wie das subjektive Belastungsempfinden anhand der BORG Skala. Eine venöse Blutentnahme erfolgte im Ruhezustand vor der Belastung und direkt nach der Belastung. Im Anschluss wurde eine quantitative Bestimmung des BDNF mittels ELISA durchgeführt.

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung des BDNFs nach der Fahrradbelastung (+20%, $p=0,017$), jedoch nicht nach dem Exergaming. Die Herzfrequenzraten bei der Fahrradbelastung und beim Exergaming zeigten keine signifikante Veränderung ($p>0,05$). Die Laktatwerte hingegen waren bei der Fahrradbelastung signifikant höher (Radfahren: $3,7 \pm 1,1$ mmol/l, Exergaming: $2,5 \pm 1,2$ mmol/l, $p=0,043$) als beim Exergaming.

Daraus kann geschlossen werden, dass Laktat ein entscheidenderer Trigger für die BDNF Freisetzung ist und bedeutsamer zu sein scheint als eine Sportart mit zusätzlichen komplexen kognitiven Anforderungen wie das Exergaming. Zusätzliche Studien mit größerem Patientenkollektiv sind nötig, um diesen Zusammenhang zu verifizieren. Ein trainingsinduzierter BDNF-Anstieg kann über eine Induktion von Neurogenese und Verbesserung neuronaler Plastizität kognitive Funktionen in T2DM verbessern und so zur Prävention von Demenzen beitragen. Die Wirksamkeit bleibt jedoch in Humanstudien zu belegen.

T2DM patients are known to be at higher risk of neurodegeneration such as Alzheimer's disease than healthy individuals. Previous studies found that an acute increase of serum BDNF levels after exercise as well as sole cognitive training results in a better cognitive function and thus prevents the development of neurodegenerative diseases.

This study examines for the first time, whether the release of serum BDNF in elderly T2DM depends on the exercise mode, comparing serum BDNF levels before and after two different moderately intense aerobic exercises: Sole cycling and exergaming with the Nintendo Wii®, a modern version of aerobic training with additional cognitive tasks. We thereby examined whether a combination of aerobic training with cognitive training results in greater increase of BDNF than sole cycling.

Eight overweight non-insulin dependent T2DM men were recruited and participated in both 30-minute submaximal exercise in cycling and exergaming in a 2x2 crossover design study. To compare the level of exertion during exercise, heartrate and lactate levels as well as perceived exertion using BORG scale were measured. Venous blood samples were withdrawn prior to the exercise at rest conditions and immediately following exercise. Serum BDNF levels were quantified by ELISA kits. Results show a significant increase of serum BDNF after cycling (+20%, $p=0,017$), but not after exergaming. As for the level of exertion, heart rates did not differ

significantly ($p > 0,05$) whereas lactate levels were significantly higher during cycling (cycling: $3,7 \pm 1,1$ mmol/l, exergaming: $2,5 \pm 1,2$ mmol/l, $p = 0,043$).

We therefore conclude that the actual level of exertion in terms of lactate seems to be more important for the release of BDNF than an exercise mode with further cognitive impact like exergaming. Further studies with a higher number of participants are necessary to confirm this relation. An exercise-induced upregulation of BDNF can improve cognitive function in T2DM and result in induction of neurogenesis as well as improvement of neuronal plasticity and may thus prevent dementia. But this causal relation remains to be proven in studies with humans.

6 Literaturverzeichnis

1. Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Kunugi H (2014) New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor. Implications in brain-related diseases. *World journal of biological chemistry* 5: 409–428.
2. Allen S J, Watson J J, Shoemark D K, Barua N U, Patel N K (2013) GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & therapeutics* 138: 155–175.
3. Angelucci F, Gelfo F, Bartolo P de, Caltagirone C, Petrosini L (2011) BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration. *Neurochemistry international* 59: 1–4.
4. Aydin S (2015) A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 72: 4–15.
5. Baker L D, Frank L L, Foster-Schubert K, Green P S, Wilkinson C W, McTiernan A, Cholerton B A, Plymate S R, Fishel M A, Watson G S, Duncan G E, Mehta P D, Craft S (2010) Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 22: 569–579.
6. Barde Y A, Edgar D, Thoenen H (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO journal* 1: 549–553.
7. Bathina S, Das U N (2015) Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science : AMS* 11: 1164–1178.
8. Baumgart M, Snyder H M, Carrillo M C, Fazio S, Kim H, Johns H (2015) Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia. A population-based perspective. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 11: 718–726.
9. Bayod S, Guzmán-Brambila C, Sanchez-Roige S, Lalanza J F, Kaliman P, Ortuño-Sahagun D, Escorihuela R M, Pallàs M (2015) Voluntary exercise promotes beneficial anti-aging mechanisms in SAMP8 female brain. *Journal of molecular neuroscience : MN* 55: 525–532.
10. Bermon S, Ferrari P, Bernard P, Altare S, Dolisi C (1999) Responses of total and free insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 after resistance exercise and training in elderly subjects. *Acta physiologica Scandinavica* 165: 51–56.
11. Bertram S, Brixius K, Brinkmann C (2016) Exercise for the diabetic brain. How physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine* 53: 350–363.
12. Bertram S, Brixius K, Brinkmann C (2016) "Physical exercise and dementia in patients with type 2 diabetes mellitus". Authors' reply. *Endocrine* 54: 840.
13. Biessels G J, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus. A systematic review. *The Lancet. Neurology* 5: 64–74.
14. Binder D K, Scharfman H E (2004) Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors (Chur, Switzerland)* 22: 123–131.

15. Boyuk B, Degirmencioglu S, Atalay H, Guzel S, Acar A, Celebi A, Ekizoglu I, Simsek C (2014) Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research* 2014: 978143.
16. Bramham C R, Messaoudi E (2005) BDNF function in adult synaptic plasticity. The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in neurobiology* 76: 99–125.
17. Brinke L F ten, Bolandzadeh N, Nagamatsu L S, Hsu C L, Davis J C, Miran-Khan K, Liu-Ambrose T (2015) Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment. A 6-month randomised controlled trial. *British journal of sports medicine* 49: 248–254.
18. Brinkmann C, Brixius K (2015) Hyperlactatemia in type 2 diabetes. Can physical training help? *Journal of diabetes and its complications* 29: 965–969.
19. Brinkmann C, Schäfer L, Masoud M, Latsch J, Lay D, Bloch W, Brixius K (2017) Effects of Cycling and Exergaming on Neurotrophic Factors in Elderly Type 2 Diabetic Men - A Preliminary Investigation. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 125: 436–440.
20. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung.
21. Cassilhas R C, Antunes H K M, Tufik S, Mello M T de (2010) Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Perceptual and motor skills* 110: 265–276.
22. Cassiman D, Deneef C, Desmet V J, Roskams T (2001) Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 33: 148–158.
23. Chaldakov G N, Fiore M, Stankulov I S, Manni L, Hristova M G, Antonelli A, Ghenev P I, Aloe L (2004) Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome. A role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? In: Aloe L, Calzà L (Hrsg.) *NGF and related molecules in health and disease. [7th International Conference on NGF and related Molecules held in Modena, Italy from 15 to 19 May, 2002]*, 1. ed. Elsevier, Amsterdam, S. 279–289.
24. Chaldakov G N, Tonchev A B, Manni L, Hristova M G, Nikolova V, Fiore M, Vyagova D, Peneva V N, Aloe L (2007) Comment on. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R et al (2007) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50:431-438. *Diabetologia* 50: 1781–1782.
25. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H (2012) Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment. A meta-analysis of longitudinal studies. *Internal medicine journal* 42: 484–491.
26. Coelho F G d M, Gobbi S, Andreatto C A A, Corazza D I, Pedroso R V, Santos-Galduróz R F (2013) Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics* 56: 10–15.

27. Cole A R, Astell A, Green C, Sutherland C (2007) Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 31: 1046–1063.
28. Cornelissen V A, Fagard R H (2005) Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 46: 667–675.
29. Cotman C W, Berchtold N C, Christie L-A (2007) Exercise builds brain health. Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences* 30: 464–472.
30. Dai Y, Kamal M A (2014) Fighting Alzheimer's disease and type 2 diabetes. Pathological links and treatment strategies. *CNS & neurological disorders drug targets* 13: 271–282.
31. Das U N (2010) *Metabolic syndrome pathophysiology. The role of essential fatty acids*, 1. publ. Wiley-Blackwell, Oxford.
32. Das U N (2010) *Obesity. Genes, brain, gut, and environment*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 26: 459–473.
33. Deuschl G, Maier W et al. (2016) S3-Leitlinie Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/038013_LL_Demenzen_2016.pdf (21.02.2018).
34. Erickson K I, Miller D L, Roecklein K A (2012) The aging hippocampus. Interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 18: 82–97.
35. Erickson K I, Voss M W, Prakash R S, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim J S, Heo S, Alves H, White S M, Wojcicki T R, Mailey E, Vieira V J, Martin S A, Pence B D, Woods J A, McAuley E, Kramer A F (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 3017–3022.
36. Eyileten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M (2017) Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research* 2017: 2823671.
37. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo C J, Palmer T D (2003) VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 18: 2803–2812.
38. Ferris L T, Williams J S, Shen C-L (2007) The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and science in sports and exercise* 39: 728–734.
39. Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12: 189–198.
40. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H, Linneberg A (2012) The association between IGF-I and insulin resistance. A general population study in Danish adults. *Diabetes Care* 35: 768–773.

41. Frystyk J (2010) Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Medicine and science in sports and exercise* 42: 58–66.
42. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Kozai H, Imai S, Ohta M (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus. Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clinical biochemistry* 41: 812–817.
43. Geroldi D, Minoretti P, Emanuele E (2006) Brain-derived neurotrophic factor and the metabolic syndrome. More than just a hypothesis. *Medical hypotheses* 67: 195–196.
44. Gilman S, Koller M, Black R S, Jenkins L, Griffith S G, Fox N C, Eisner L, Kirby L, Rovira M B, Forette F, Orgogozo J-M (2005) Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64: 1553–1562.
45. Goffrier B Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland . Schulz Mandy Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland . Bätzing-Feigenbaum J Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland . (2017) Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015.
46. Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham B G, Carlson O D, Egan J M, Driscoll I, Ferrucci L, Martin B, Mattson M P (2010) Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health. Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS one* 5: e10099.
47. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z (2008) Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *The European journal of neuroscience* 28: 2278–2287.
48. Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J, Ying Z, Fan G (2011) Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *The European journal of neuroscience* 33: 383–390.
49. Gustafsson T, Knutsson A, Puntchart A, Kaijser L, Nordqvist A-C S, Sundberg C J, Jansson E (2002) Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. *Pflügers Archiv : European journal of physiology* 444: 752–759.
50. Hall J, Thomas K L, Everitt B J (2000) Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nature neuroscience* 3: 533–535.
51. He M, Wang J (2014) Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Acta biochimica et biophysica Sinica* 46: 426–427.
52. Huang T, Larsen K T, Ried-Larsen M, Møller N C, Andersen L B (2014) The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans. A review. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 24: 1–10.
53. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J (2010) Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *European journal of clinical nutrition* 64: 16–22.

54. Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (2016) Laborparameter-Tabellen mit Referenzbereichen* für Erwachsene. <https://amboss.med.de/library#xid=Ln0wFg&term=Laborreferenzliste>.
55. International Diabetes Federation (2006) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html> (30.10.2017).
56. International Diabetes Federation (2017) IDF Diabetes Atlas.
57. Jäncke L (2017) Lehrbuch Kognitive Neurowissenschaften. Kapitel 17. Plastizität, S. 519-539, 2. , überarbeitete Auflage. Hogrefe Verlag, Bern.
58. Jayaraman A, Pike C J (2014) Alzheimer's disease and type 2 diabetes. Multiple mechanisms contribute to interactions. *Current diabetes reports* 14: 476.
59. Ji Y, Lu Y, Yang F, Shen W, Tang T T-T, Feng L, Duan S, Lu B (2010) Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. *Nature neuroscience* 13: 302–309.
60. Kafi H, Salamzadeh J, Beladimoghadam N, Sistanizad M, Koucheh M (2014) Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR* 13: 591–598.
61. Kang H, Schuman E M (1995) Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science (New York, N.Y.)* 267: 1658–1662.
62. Kaplan D R, Miller F D (2000) Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current opinion in neurobiology* 10: 381–391.
63. Karege F, Schwald M, Cisse M (2002) Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience letters* 328: 261–264.
64. Kawada T (2016) Physical exercise and dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 54: 839.
65. Knaepen K, Goekint M, Heyman E M, Meeusen R (2010) Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 40: 765–801.
66. Krabbe K S, Nielsen A R, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer C P, Lindgaard B, Petersen A M W, Taudorf S, Secher N H, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen B K (2007) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 431–438.
67. Kraus R M, Stallings H W, Yeager R C, Gavin T P (2004) Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 96: 1445–1450.
68. Levinger I, Goodman C, Matthews V, Hare D L, Jerums G, Garnham A, Selig S (2008) BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle-aged individuals. *Medicine and science in sports and exercise* 40: 535–541.

69. Li B, Lang N, Cheng Z-F (2016) Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Diabetes Risk, Complications, and Obesity. A Cohort Study from Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Molecular neurobiology* 53: 5492–5499.
70. Li J, Shao Y-H, Gong Y-P, Lu Y-H, Liu Y, Li C-L (2014) Diabetes mellitus and dementia - a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 18: 1778–1789.
71. Liu S-Y, Du X-F, Ma X, Guo J-L, Lu J-M, Ma L-S (2016) Low plasma levels of brain derived neurotrophic factor are potential risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Molecular and cellular endocrinology* 420: 152–158.
72. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan P J, Wren P (2013) BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nature reviews. Neuroscience* 14: 401–416.
73. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Lövdén M, Lindenberger U, Bäckman L, Braun-Dullaeus R, Ahrens D, Heinze H-J, Müller N G, Lessmann V, Sendtner M, Düzel E (2016) Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage* 131: 142–154.
74. Mahboobi H, Golmirzaei J, Gan S H, Jalalian M, Kamal M A (2014) Humanin. A possible linkage between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *CNS & neurological disorders drug targets* 13: 543–552.
75. Matthews V B, Aström M-B, Chan M H S, Bruce C R, Krabbe K S, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen O H, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt M J, Bruunsgaard H, Pedersen B K, Febbraio M A (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 52: 1409–1418.
76. Messaoudi E, Bårdsen K, Srebro B, Bramham C R (1998) Acute intrahippocampal infusion of BDNF induces lasting potentiation of synaptic transmission in the rat dentate gyrus. *Journal of neurophysiology* 79: 496–499.
77. Mullard A (2012) Sting of Alzheimer's failures offset by upcoming prevention trials. *Nature reviews. Drug discovery* 11: 657–660.
78. Murer M G, Yan Q, Raisman-Vozari R (2001) Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in neurobiology* 63: 71–124.
79. Murer MG, Boissiere F, Yan Q, Hunot S, Villares J, Faucheux B, Agid Y, Hirsch E, Raisman-Vozari R (1999) An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience* 88: 1015–1032.
80. Mushtaq G, Khan J A, Kamal M A (2014) Biological mechanisms linking Alzheimer's disease and type-2 diabetes mellitus. *CNS & neurological disorders drug targets* 13: 1192–1201.
81. Nagahara A H, Merrill D A, Coppola G, Tsukada S, Schroeder B E, Shaked G M, Wang L, Blesch A, Kim A, Conner J M, Rockenstein E, Chao M V, Koo E H, Geschwind D, Masliah E, Chiba A A,

- Tuszynski M H (2009) Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nature medicine* 15: 331–337.
82. Navaratna D, Guo S-Z, Hayakawa K, Wang X, Gerhardinger C, Lo E H (2011) Decreased cerebrovascular brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in the diabetic brain. *Diabetes* 60: 1789–1796.
 83. Neto F L, Borges G, Torres-Sanchez S, Mico J A, Berrocoso E (2011) Neurotrophins role in depression neurobiology. A review of basic and clinical evidence. *Current neuropharmacology* 9: 530–552.
 84. Nofuji Y, Suwa M, Sasaki H, Ichimiya A, Nishichi R, Kumagai S (2012) Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. *Journal of sports science & medicine* 11: 83–88.
 85. Nolan C J, Damm P, Prentki M (2011) Type 2 diabetes across generations. From pathophysiology to prevention and management. *The Lancet* 378: 169–181.
 86. Ono M, Itakura Y, Nonomura T, Nakagawa T, Nakayama C, Taiji M, Noguchi H (2000) Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice. *Metabolism: clinical and experimental* 49: 129–133.
 87. Pang P T, Lu B (2004) Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus. Role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing research reviews* 3: 407–430.
 88. Panza G A, Taylor B A, MacDonald H V, Johnson B T, Zaleski A L, Livingston J, Thompson P D, Pescatello L S (2018) Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? A Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*.
 89. Patapoutian A, Reichardt L F (2001) Trk receptors. Mediators of neurotrophin action. *Current opinion in neurobiology* 11: 272–280.
 90. Patterson S L, Abel T, Deuel T A S, Martin K C, Rose J C, Kandel E R (1996) Recombinant BDNF Rescues Deficits in Basal Synaptic Transmission and Hippocampal LTP in BDNF Knockout Mice. *Neuron* 16: 1137–1145.
 91. Pedersen B K, Pedersen M, Krabbe K S, Bruunsgaard H, Matthews V B, Febbraio M A (2009) Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Experimental physiology* 94: 1153–1160.
 92. Peila R, Rodriguez B L, Launer L J (2002) Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51: 1256–1262.
 93. Pencea V, Bingaman K D, Wiegand S J, Luskin 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. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21: 6706–6717.
 94. Prof. Dirk Müller-Wieland, Dr. Jens Kröger, PD Dr. Wolfgang Deutscher Gesundheitsbericht Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2018. Die Bestandsaufnahme. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf (15.11.2017).

95. Profenno L A, Porsteinsson A P, Faraone S V (2010) Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry* 67: 505–512.
96. R&D SYSTEMS™ Productsheet Quantikine® ELISA - Human Free BDNF. https://www.rndsystems.com/products/human-free-bdnf-quantikine-elisa-kit_dbd00#citations (14.11.207).
97. Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Kaneko T, Tahara S, Ohno H, Goto S (2001) Single bout of exercise eliminates the immobilization-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochemistry international* 39: 33–38.
98. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V, Leick L, Hart E, Secher N H, Pedersen B K, Pilegaard H (2009) Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology* 94: 1062–1069.
99. Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Esfahani S H Z (2015) Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. *Advanced biomedical research* 4: 53.
100. Renz-Polster H, Krautzig S (2013) *Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt - greifbar - verständlich*, 5. Aufl.
101. RICE University Houston T (2017) *Anatomy & Physiology*. 15.3 Central Control. Figure 3. The limbic lobe. https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@6.27:eRp3suQK@2/Central-Control#fig-ch15_03_03.
102. Rojas Vega S, Hollmann W, Vera Wahrmann B, Strüder H K (2012) pH buffering does not influence BDNF responses to exercise. *International journal of sports medicine* 33: 8–12.
103. Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Strüder H K (2010) Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 42: 982–986.
104. Rojas Vega S, Strüder H K, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W (2006) Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain research* 1121: 59–65.
105. Rossi C, Angelucci A, Costantin L, Braschi C, Mazzantini M, Babbini F, Fabbri M E, Tessarollo L, Maffei L, Berardi N, Caleo M (2006) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *The European journal of neuroscience* 24: 1850–1856.
106. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, Völker K, Ho H V, Mooren F, Knecht S, Flöel A (2011) Physical activity and memory functions. An interventional study. *Neurobiology of aging* 32: 1304–1319.
107. Sandra Rojas Vega, Jens Kleinert, Marion Sulprizio, Wildor Hollmann, Wilhelm Bloch, Heiko K. Strüder Responses of serum neurotrophic factors to exercise in pregnant and postpartum women.
108. Schäbitz W-R, Steigleder T, Cooper-Kuhn C M, Schwab S, Sommer C, Schneider A, Kuhn H G (2007) Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke* 38: 2165–2172.

109. Schiffer T, Schulte S, Sperlich B, Achtzehn S, Fricke H, Strüder H K (2011) Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neuroscience letters* 488: 234–237.
110. Schobersberger W, Hobisch-Hagen P, Fries D, Wiedermann F, Rieder-Scharinger J, Villiger B, Frey W, Herold M, Fuchs D, Jelkmann W (2000) Increase in Immune Activation, Vascular Endothelial Growth Factor and Erythropoietin after an Ultramarathon Run at Moderate Altitude. *Immunobiology* 201: 611–620.
111. Schroeder E B, Chambless L E, Liao D, Prineas R J, Evans G W, Rosamond W D, Heiss G (2005) Diabetes, Glucose, Insulin, and Heart Rate Variability. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 28: 668–674.
112. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, Adser H, Jakobsen A H, Pilegaard H, Nielsen H B, Secher N H (2010) Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 298: R372-7.
113. Shabrine S. Daftary and Andrea C. Gore IGF-1 in the Brain as a Regulator of Reproductive Neuroendocrine Function.
114. Shibuya M (2013) Vascular endothelial growth factor and its receptor system. Physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of biochemistry* 153: 13–19.
115. Smith M A, Makino S, Kim S Y, Kvetnansky R (1995) Stress increases brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid in the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 136: 3743–3750.
116. Suhr F, Brixius K, Marées M de, Bölcck B, Kleinöder H, Achtzehn S, Bloch W, Mester J (2007) Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 103: 474–483.
117. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S (2006) Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental* 55: 852–857.
118. Swift D L, Johannsen N M, Myers V H, Earnest C P, Smits J A J, Blair S N, Church T S (2012) The effect of exercise training modality on serum brain derived neurotrophic factor levels in individuals with type 2 diabetes. *PloS one* 7: e42785.
119. Szuhany K L, Bugatti M, Otto M W (2015) A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of psychiatric research* 60: 56–64.
120. Tanila H (2017) The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease* 97: 114–118.
121. Tonra J R, Ono M, Liu X, Garcia K, Jackson C, Yancopoulos G D, Wiegand S J, Wong V (1999) Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr(db)/lepr(db) mice. *Diabetes* 48: 588–594.

122. Trejo J L, Carro E, Torres-Alemán I (2001) Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus. *J. Neurosci.* 21: 1628–1634.
123. Universität Zürich (2016) Methodenberatung: Wilcoxon - Test. <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/wilcoxon.html> (28.02.2018).
124. Valente T, Gella A, Fernández-Busquets X, Unzeta M, Durany N (2010) Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiology of disease* 37: 67–76.
125. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2004) Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *The European journal of neuroscience* 20: 2580–2590.
126. Vogt M, Puntschart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H (2001) Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 91: 173–182.
127. Walker K S, Kambadur R, Sharma M, Smith H K (2004) Resistance training alters plasma myostatin but not IGF-1 in healthy men. *Medicine and science in sports and exercise* 36: 787–793.
128. Winter B, Breitenstein C, Mooren F C, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, Krueger K, Fromme A, Korsukewitz C, Floel A, Knecht S (2007) High impact running improves learning. *Neurobiology of learning and memory* 87: 597–609.
129. World Health Organization (2004) Obesity. Preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation on obesity Geneva, 3-5 June 1997, Repr. 2004. WHO, Geneva.
130. Zhao W-Q, Townsend M (2009) Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* 1792: 482–496.
131. Zhen Y F, Zhang J, Liu X Y, Fang H, Tian L B, Zhou D H, Kosten T R, Zhang X Y (2013) Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology* 227: 93–100.
132. Zimmer P, Oberste M, Bloch W (2015) Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem – Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen. *Dtsch Z Sportmed* 2015: 42–49.

7 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

- 2017-02 Artikel in Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes:
Brinkmann C, **Schäfer L**, Masoud M, Latsch J, Lay D, Bloch W, Brixius K (2017). Effects of Cycling and Exergaming on Neurotrophic Factors in Elderly Type 2 Diabetic Men - A Preliminary Investigation. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association 125: 436–440.
- 2017-06 Darstellung als Poster auf dem Deutschen Diabeteskongress:
Brinkmann C, Schäfer L, Masoud M, Przyklenk A, Latsch J, Lay D, Bloch W, Brixius K (2017). Akute Belastung kann neurotrophe Faktoren bei älteren Typ-2-Diabetepatienten erhöhen. Diabetologie und Stoffwechsel 12.

Die Studie wurde mit einem Zuschuss der Deutschen Diabetes Stiftung, DDS Grant No. 366/03/15, unterstützt.

Es bestehen keine Interessenskonflikte der Autoren.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mögliche pathophysiologische Mechanismen, die sowohl in der Entstehung von DM als auch von Demenzen relevant sind. LRP-1 lipoprotein receptor-related protein-1. TNF- α Tumornekrosefaktor- α . IL-6 Interleukin-6. ROS reactive oxygen species (Sauerstoffradikale). AGEs advanced glycation end products. Modifiziert nach [11].

Abb. 2: Schematische Darstellung des limbischen Systems. Der Hippocampus erhält Afferenzen unter anderem vom Thalamus und leitet Efferenzen unter anderem zur Amygdala und zum Hypothalamus [101].

Abb. 3: Drei Signalwege von BDNF, welche die Transkriptionsfaktoren CREB und CBP aktivieren. So werden Gene transkribiert, die neuronale Plastizität, Neurogenese, Stressresistenz und Zellüberleben modulieren können[7].

Abb. 4.: Potenzielle Effekte einer Bindung von BDNF an p75NtR und TrK-Rezeptoren auf Gliazellen. Bindet BDNF an TrK-Rezeptoren, kann dies die Kalziumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum modulieren und so die Neuroplastizität fördern. Eine Bindung von BDNF an p75-Rezeptoren hingegen aktiviert andere Signalwege, die zum Wachstum des Axons, zur Zellzyklusaktivierung oder zum Zelltod (über TNF) führen können. Letztendlich können die Signalwege beider Rezeptoren zu Veränderungen in der synaptischen Übertragung führen. [14]

Abb. 5: Vermuteter Mechanismus, mit dem Sport durch eine Veränderung im Energiehaushalt der Zelle und folglich Unterstützung von synaptischer Plastizität die kognitive Funktion fördern kann. [47]

Abb. 6: Studiendesign der 2x2 crossover Studie und Studienablauf.

Abb. 7: „Basic Run Plus“ von Wii® Fit Plus. Quelle: <http://www.exergamelab.org/2013/05/calories-burned-playing-exergames-in.html> abgerufen am 23. 11.2017.

Abb. 8: „Obstacle Land“ von Wii® Fit Plus. Quelle: <https://bulk2.destructoid.com/ul/152318-review-wii-fit-plus/Obstaclecourse-620x.jpg>, abgerufen am 23.11.2017.

Abb. 9.: „Island Cycling“ von Wii Fit Plus. Quelle: <http://appkiddy.blogspot.de/2014/05/wii-island-cycling.html>, abgerufen am 23.11.2017.

Abb. 10: Prinzip eines Sandwich-ELISAs.

Abb. 11: Typische Standardkurve, auf der die optische Dichte der Verdünnungsserie gegen die Konzentration des enthaltenen BDNF [pg/ml] aufgetragen wird und so als Referenz für die Serumproben der Probanden gilt. [96]

Abb. 12: BDNF-Werte [ng/ml] der Probanden jeweils vor- und nach dem Exergaming und Radfahren.

Abb. 13: Prozentuale Änderung des BDNFs durch jeweils 30 minütiges submaximales Exergaming beziehungsweise Radfahren.

Abb. 14: VEGF-Werte [pg/ml] der Probanden jeweils vor- und nach dem Exergaming und Radfahren.

Abb. 15: Prozentuale Änderung des VEGFs durch jeweils 30 minütiges submaximales Exergaming beziehungsweise Radfahren.

Abb. 16: IGF-1-Werte [ng/ml] der Probanden jeweils vor- und nach dem Exergaming und Radfahren.

Abb. 17: Prozentuale Änderung des IGF-1 durch jeweils 30 minütiges submaximales Exergaming beziehungsweise Radfahren.⁸

Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen der Probanden während des Radtrainings und des Exergamings im Vergleich.

Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Laktatwerte der Probanden während des Radtrainings und des Exergamings im Vergleich.

Abb. 20: Immunhistochemische Färbung einer Muskelbiopsie in vivo vor und 24 Stunden nach einem zweistündigen Training auf dem Ergometer: BDNF wird durch Muskelkontraktionen freigesetzt. [91]

Abb. 21: Quantifizierung des BDNF-Gehalts im kortikalen Endothel von 6 Monate alten männlichen Ratten mittels Western Blot: BDNF Gehalt im Cortex der diabetischen Ratten ist signifikant niedriger als der im Cortex der nichtdiabetischen Ratten. [82]

Abb. 22: BDNF Plasmakonzentration in sechs Gruppen, in welche die Probanden ja nach Vorhandensein von Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), pathologischer Glukosetoleranz (OGTT $140\text{-}199 \text{ mmol/l}$) und DM (in dieser Studie definiert als $\text{HbA1c} > 6,9 \text{ mmol/l}$ -abweichend von der Definition der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie [20]) eingeteilt wurden. Es zeigt sich eine relativ erniedrigte BDNF Plasmakonzentration bei Diabetespatienten gegenüber Patienten ohne Diabetes, sowie bei adipösen Patienten gegenüber nicht Adipösen. Modifiziert nach [66] S.38.

Abb. 23: Training induziert zum einen die Induktion von Wachstumsfaktoren und Signalkaskaden, zum anderen für die Gehirngesundheit verantwortliche Mechanismen: Eine Steigerung von Kognition, neuronaler Plastizität, Neurogenese und vaskulärer Funktion. Außerdem reduziert regelmäßiges Training verschiedene Risikofaktoren, die die Gehirngesundheit schädigen und Inflammation verstärken: Hypertension und Insulinresistenz als Komponenten des metabolischen Syndroms. Diese Faktoren wiederum können zum altersbedingten kognitiven Abbau, neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD und einer Resistenz gegenüber neurotropher Faktoren beitragen, die ihrerseits zur Inflammation führen und die Gehirngesundheit schädigen können. All diese Mechanismen sind für T2DM besonders bedeutend. Zusammengefasst hemmt Training all jene Faktoren, die für die Gehirngesundheit schädigend sind, und verstärkt all jene für die Gehirngesundheit wichtigen Prozesse, sodass Krankheiten wie AD aufgehalten werden können. Modifiziert nach [29].

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition der Adipositas über den BMI der Studienpatienten.

Tab. 2: Vorerkrankungen und Medikamente der Teilnehmer. CA Karzinom, CVI chronisch venöse Insuffizienz, NPP Nucleus pulposus prolaps=Bandscheibenvorfall, OSA obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom, Z.n. Zustand nach.

Tab. 3: Blutdruck sowie Laborwerte der Teilnehmer inklusive deren Referenzbereiche [38]. RR Blut-druck, syst. systolisch, diast. diastolisch, BZ Blutzucker, TAG Triazyglyzeride, Chol. Ges. Gesamtcholesterin, HDL High density Lipoprotein, LDL Low-density-Lipoprotein, HBA1c glykiertes Hämoglobin A1c.

Tab. 4: Studienübersicht über den Zusammenhang von BDNF-Serumlevel und DM.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.