

# Regelmäßige körperliche Aktivität als nichtpharmakologischer Präventions- und Behandlungsansatz im Frühstadium der Alzheimer-Demenz

E. M. Stein<sup>1</sup>, S. Loos<sup>1</sup>, A. Schneider<sup>2</sup>, H. Esselmann<sup>1</sup>, A. Hesse<sup>1</sup>, J. Ennen<sup>1</sup>, C. Schade-Brittinger<sup>3</sup>, K. Abu-Omar<sup>6</sup>, T. Hinrichs<sup>5</sup>, M. Niedermeier<sup>6</sup>, E. Moos<sup>4</sup>, K. Weide<sup>3</sup>, H.-J. Trampisch<sup>4</sup>, P. Platen<sup>5</sup>, A. Rütten<sup>6</sup>, J. Wiltfang<sup>1</sup>, B. W. Müller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LVR-Klinikum Essen, Universitätsklinikum Duisburg-Essen, <sup>2</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen, <sup>3</sup>KKS Philipps-Universität Marburg, <sup>4</sup>Abt. für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum, <sup>5</sup>Lehrstuhl für Sportmedizin und Sporternährung, Ruhr-Universität Bochum, <sup>6</sup>Abt. für Psychologie und Sportwissenschaft, Universität Erlangen

## Zusammenfassung

Die Ergebnisse zahlreicher internationaler epidemiologischer und Beobachtungsstudien, tierexperimenteller Untersuchungen sowie randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien zeigen, dass regelmäßige körperliche Aktivität mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung kognitiver Einschränkungen und einer Alzheimer-Demenz einhergeht. Zudem konnte im Rahmen kurzzeitiger intensiver körperlicher Aktivitätsprogramme die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit dementer Patienten verbessert werden. Die Autoren unterschiedlicher Metaanalysen und Übersichtsarbeiten empfehlen in diesem Zusammenhang die Durchführung nachhaltiger Interventionsprogramme, um Art, Umfang und Dauer der Trainingseinheiten für eine möglichst effektive nichtpharmakologische Prävention und Behandlung der Alzheimer-Demenz spezifizieren zu können.

**Schlüsselwörter:** körperliche Aktivität, Sport und Kognition, Alzheimer-Demenz, Prävention, nichtpharmakologische Interventionsprogramme

## The effectiveness of regular physical activity and exercise in the prevention and treatment of cognitive impairment and early Alzheimer's Disease

E. M. Stein, S. Loos, A. Schneider, H. Esselmann, A. Hesse, J. Ennen, C. Schade-Brittinger, K. Abu-Omar, T. Hinrichs, M. Niedermeier, E. Moos, K. Weide, H.-J. Trampisch, P. Platen, A. Rütten, J. Wiltfang, B. W. Müller

## Abstract

Recent results of prospective and retrospective human epidemiological studies, animal research and the relatively small set of human randomized clinical trials that focus on the effect of physical activity on cognition advocate the effectiveness of regular physical exercise in the prevention of cognitive prostration and development of dementia. In addition patients with cognitive impairment or dementia could enhance their physical and cognitive performance after attending an intensive exercise program. In connection with their findings in reviews on the concerning literature authors postulate further trials on lasting physical training programs to specify mode, amount and continuity that is necessary to achieve maximum effectiveness.

**Key words:** physical activity, exercise and cognition, dementia, prevention, non-pharmacological intervention

## Regelmäßige körperliche Aktivität als nichtpharmakologischer Präventions- und Behandlungsansatz im Frühstadium der Alzheimer-Demenz

Angesichts der sich verändernden Altersstruktur der Gesellschaft, der deutlichen Zunahme des Anteils der über 65-jährigen Menschen in Deutschland (16,8 Millionen im Jahre 2010, schätzungsweise 23,5 Millionen im Jahre 2040 [18]) ist ein entsprechender Anstieg der Prävalenz altersassoziierter Erkrankungen wie beispielsweise neurodegenerativer Erkrankungen zu erwarten. Während hierzulande derzeit annähernd 1,1 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen sind, werden im Jahr 2050 bereits etwa 2,6 Millionen an einem dementiellen Syndrom leiden [3]. Die infolge dieser Entwicklung intensiviertere Suche nach Behandlungsmöglichkeiten und präventiven Ansätzen setzt neben medikamentösen Behandlungsansätzen vermehrt nichtpharmakologische Interventionen in den wissenschaftlichen Fokus. In diesem Zusammenhang werden unterschiedliche »Lifestyle-Faktoren« wie beispielsweise das Ausmaß intellektueller Beschäftigung, sozialer Interaktionen und Ernährung betrachtet. Zahlreiche Studien befassen sich zudem insbesondere mit dem Einfluss körperlicher Aktivität auf die kognitive Vitalität.

Körperliche Aktivität im Alltag ist hinlänglich als eine wichtige Komponente eines allgemein gesundheitsfördernden Verhaltens etabliert, Inaktivität hingegen mit einer Risikohöherung für chronische Erkrankungen und einer reduzierten Lebenserwartung verbunden [20]. Dementsprechend konnte für das höhere Lebensalter ein Zusammenhang zwischen körperlicher Fitness und körperlicher Aktivität einerseits sowie Mortalität andererseits nachgewiesen werden [4]. Während das »American College of Sports Medicine« (ACSM) und die »American Heart Association« älteren Menschen aktuell 30 Minuten moderate körperliche Aktivität an fünf Tagen pro Woche bzw. 20 Minuten intensive körperliche Aktivität an zwei Tagen pro Woche empfehlen, deuten die Daten des Bundesgesundheits surveys des Robert Koch-Instituts (2005) auf deutliche Defizite in diesem Bereich hin: Demnach sind 70% der Männer und 78% der Frauen im Alter von 70–79 weniger als zwei Stunden pro Woche sportlich aktiv [15, 17].

Körperliche Inaktivität trägt wesentlich zum Abbau zentraler Körperfunktionen im hohen Alter bei [2]. Ältere Menschen, die an einer Alzheimer-Demenz leiden, zeigen wiederum eine erhöhte Vulnerabilität für physischen Abbau und eine Reduktion der Basisaktivitäten des täglichen Lebens, die die Teilnahme am alltäglichen Leben sowie die Alltagskompetenzen einschränken [5]. Metaanalytische und Übersichtsarbeiten verweisen in diesem Zusammenhang auf wegweisende Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen und Humanstudien zu den positiven Effekten regelmäßiger sportlicher Aktivität auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb des normalen Alterungsprozesses, der Risikoreduktion altersassoziierter Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder vaskulärer Demenz sowie der Verzögerung des Fortschreitens kogni-

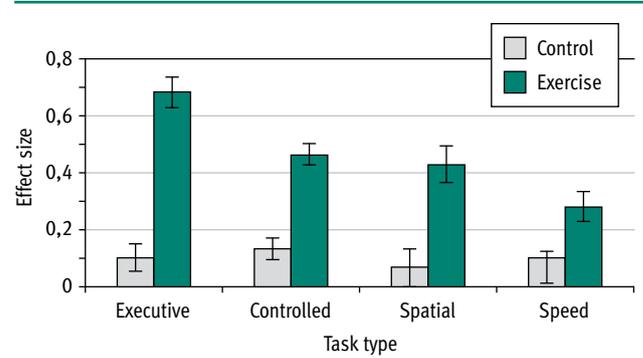


Abb. 1: Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit regelmäßig trainierender älterer Menschen. Colcombe & Kramer, 2003 [7]

tiver Abbauprozesse im Rahmen einer Alzheimer-Demenz [2, 13, 12]. Daten aus prospektiven Beobachtungsstudien deuten auf eine Risikoreduktion von 30–50% für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter und die Entwicklung einer Demenz bei den körperlich aktiveren Probanden hin [2]. Die den Beobachtungsstudien häufig immanenten methodischen Schwierigkeiten wie beispielsweise die überwiegende Erhebung von Selbstbeobachtungsdaten, eine mangelnde Unterscheidung zwischen aeroben und anaeroben Aktivitäten, eine ungenügende Erfassung von Dauer, Intensität und Häufigkeit der sportlichen Betätigung sowie die mangelnde Betrachtung einer möglichen genetischen Prädisposition oder subklinischen Demenz der Probanden werden in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) reduziert. Metaanalysen zu kurzzeitigen, randomisierten Interventionsprogrammen stützen die These einer signifikanten Verbesserung der allgemeinen Fitness und kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere der Exekutivfunktionen und des räumlichen Gedächtnisses, sowohl gesunder Älterer als auch älterer Menschen mit kognitiven Einschränkungen und Demenz (Abb. 1) [7, 12]. Letztere zeigen zudem Verbesserungen im Bereich der Alltagskompetenzen. Die deutlichsten Effekte zeigten sich im Rahmen der Durchführung eines Kombinationsprogrammes mit Ausdauer- und Krafttrainingseinheiten von mindestens 31 Minuten Dauer über einen Zeitraum von sechs Monaten (mittlere Effektstärke .48 beziehungsweise .57). Lautenschlager und Kollegen konnten einen nachhaltigen positiven Effekt der sportlichen Aktivierung auf die kognitive Leistungsfähigkeit noch ein Jahr nach Beendigung der Intervention nachweisen [14]. In einer aktuellen RCT mit amnestischen MCI-Patienten, die über sechs Monate hinweg entweder intensive Aerobic-Übungen oder moderate Stretching-Einheiten durchführten, wurde neben einer Steigerung der allgemeinen Fitness und Körperfettreduktion geschlechtsspezifische Effekte der intensiven sportlichen Aktivität auf Kognition, Glukosemetabolismus und Cortisolspiegel der weiblichen Probandinnen evident [1]. Dies unterstreicht zudem die Bedeutung möglicher pathogenetischer Mechanismen, die im direkten oder indirekten Zusammenhang mit erhöhter körperlicher Aktivität und der Risikoreduktion der Entwicklung einer

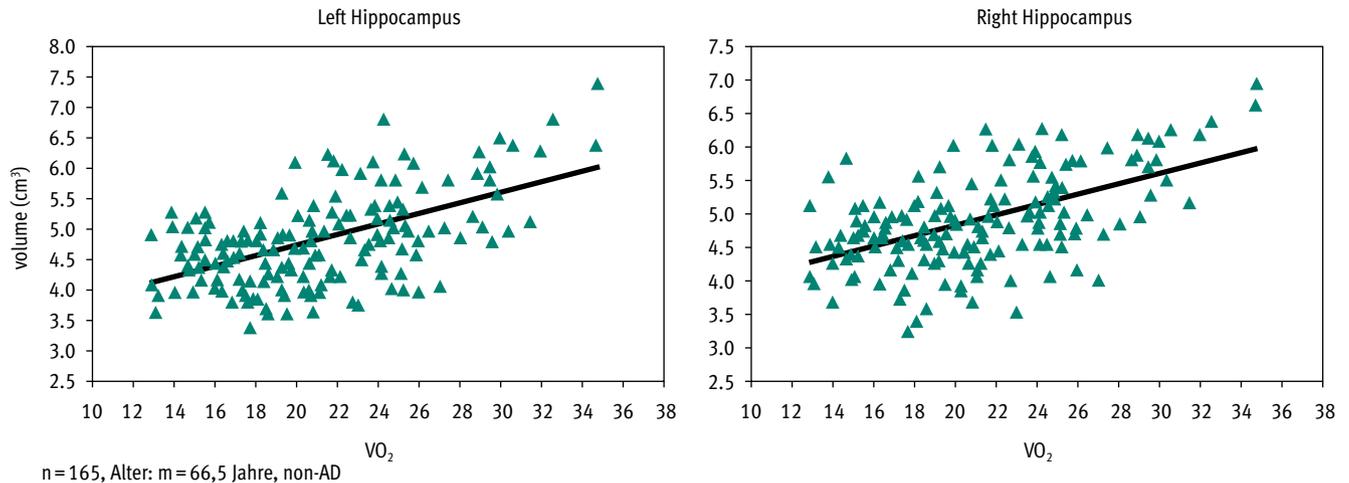


Abb. 2: Körperliche Fitness und Hippocampusvolumen. Erickson et al., 2009 [11]

Demenz betrachtet werden. Diese Mechanismen umfassen beispielsweise die positiven Effekte sportlicher Aktivität auf Adipositas, Diabetes, Hypertonie, Entzündungsparameter (z. B. Interleukin 6, C-reaktives Protein) sowie weitere arteriosklerotische Risikofaktoren [2, 8].

Direkte Effekte von Trainingsreizen auf das zentrale Nervensystem konnten zudem in unterschiedlichen tierexperimentellen Untersuchungen sowie Humanstudien nachgewiesen werden. So zeigten sowohl körperlich aktivere Mäuse (Laufrad) als auch Probanden (Bewegungsprogramm dreimal wöchentlich) eine verbesserte zerebrale Durchblutung im Bereich des Gyrus dentatus, der eine wichtige Region für die Gedächtnisleistung darstellt. Zudem fanden sich Indikatoren für eine Zunahme der neuronalen Plastizität durch die Stimulation von Neuro-, Angio- und Synaptogenese in dieser Region [16, 19]. Vergleichbare Effekte konnten für die Hippocampi trainierender Probanden in Form einer erhöhten Perfusion, Volumenzunahmen sowie eines Anstiegs der Konzentration neurotropher Faktoren (BDNF) dokumentiert werden (Abb. 2) [11, 10]. Einen wichtigen Aspekt, der in diesem Zusammenhang bisher vergleichsweise wenig Beachtung findet, stellt die Wirkung einer »angereicherten«, kognitiv stimulierenden Umgebung (enriched environment) dar. In einer Untersuchung mit transgenen Mäusen (pathogene Punktmutationen von APP und PS1) fand sich beispielsweise, dass sowohl eine stimulierende Umgebung als auch regelmäßige körperliche Aktivität zu einer reduzierten Ablagerung von A $\beta$ - und  $\beta$ -Amyloid-Plaques führen [9].

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Befunde deutlich auf eine hohe Evidenz für die Annahme hin, dass regelmäßige körperliche Aktivität mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung kognitiver Einschränkungen und einer Alzheimer-Demenz einhergeht. Zudem konnte im Rahmen kurzzeitiger intensiver körperlicher Aktivitätsprogramme die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit dementer Patienten verbessert werden. Die Autoren der

dargestellten Metaanalysen und Übersichtsarbeiten empfehlen in diesem Zusammenhang die Durchführung nachhaltiger Interventionsprogramme, um Art, Umfang und Dauer der Trainingseinheiten für eine möglichst effektive nichtpharmakologische Prävention und Behandlung der Alzheimer-Demenz spezifizieren zu können. Die Studie »Sport & Kog«, die im Rahmen der Leuchtturmprojekte Demenz vom BMfG gefördert und in den Studienzentren der Universitätskliniken Duisburg-Essen und Göttingen durchgeführt wird, stellt diesbezüglich eine Pilotstudie zu der Machbarkeit und den Erfolg einer multimodalen sportlichen Intervention auf die Kognition und Alltagskompetenz von Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Demenz dar. Im Zentrum der Untersuchung steht der mögliche Effekt eines multimodalen sportlichen Interventionsprogrammes mit Fokus auf Nachhaltigkeit (experimentelle Konzeption Prof. Rütten, Universität Erlangen) im Vergleich zu den Effekten von Dehnungsübungen (Kontrollintervention Prof. Platen, Universität Bochum). Die Probandenrekrutierung stellt in diesem Zusammenhang eine besondere Herausforderung dar, da sich Patienten im frühen Stadium der Alzheimer-Erkrankung häufig in der Situation befinden, die erst kürzlich gestellte Diagnose verarbeiten zu müssen und sich mit den damit verbundenen Veränderungen und Ängsten konfrontiert zu sehen. Die damit einhergehenden Rückzugstendenzen vieler Patienten sowie die notwendige Zusammenarbeit mit einer Bezugsperson erschweren die Einbindung der Patienten, die entsprechend der dargestellten Studienergebnisse sichtlich von einem sportlichen Interventionsprogramm profitieren würden. Abschließende Ergebnisse werden Ende 2011 erwartet.

#### Literatur

1. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, Mc Tiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Effects of aerobic exercise on MCI: a controlled trial. Arch Neurol 2010; 67 (1): 71-79.

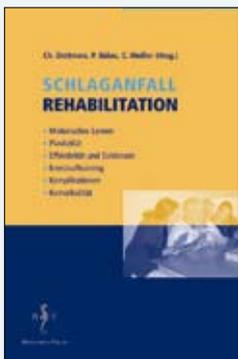
2. Barnes DE, Whitmer RA, Yaffe K. Physical activity and dementia: The need for prevention trials. *Exerc Sport Sci Rev* 2007; 35 (1): 24-29.
3. Bickel H. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: Wallesch, Förstl (eds). *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 2005: 1-15.
4. Blair SN, Haskell WL. Objectively measured physical activity and mortality in older adults. *JAMA*; 296 (2): 216-218.
5. Blankevoort CG, van Heuvelen MJ, Boersma F, Luning H, de Jong J, Scherder FJ. Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30 (5): 392-402.
6. Chin A, Paw MJM, de Jong M, Stevens M, Bult P, Schouten EG. Development of an exercise program for the frail elderly. *J Aging Physiol Act* 2001; 9: 452-465.
7. Colcombe SJ, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14 (2): 125-130.
8. Colcombe SJ, Kramer AF, McAuley E, Erickson KI, Scalf P. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions. *J Mol Neurosci* 2004; 24 (1): 9-14.
9. Costa DA, Cracchiolo JR, Bachstetter AP, Hughes TF, Bales KR, Paul SM, Mervis RF, Arendash GW, Potter H. Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (6): 831-844.
10. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25 (6): 295-301.
11. Erickson K, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wojcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009; 19 (10): 1030-1039.
12. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85 (10): 1694-1704.
13. Kramer AF, Colcombe SJ, Erickson KI, Paige P. Fitness training and the brain: from molecules to minds. *Proceedings of the 2006 Cognitive Aging Conference*. Atlanta, Georgia 2006.
14. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for AD: a randomized trial. *JAMA* 2009; 300 (9): 1027-1037.
15. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC et al. Physical activity and public health in older adults: recommendations from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39 (8): 1435-1445.
16. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, Mc Khann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in-vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104 (13): 5638-5643.
17. Rütten A, Abu-Omar K, Lampert T, Ziese T. Körperliche Aktivität. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 26*; 2005. Robert Koch-Institut, Berlin.
18. Statistisches Bundesamt. Elfte koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung – Annahmen und Ergebnisse. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2006.
19. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005; 25: 8680-8685.
20. Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM. Bewegung, körperliche und geistige Mobilität im Alter. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2006; 49: 558-566.

**Interessenvermerk:**

Die Studie »Sport & Kog« wurde vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert. Förderkennzeichen: IIA5-2508FSB118//44-031

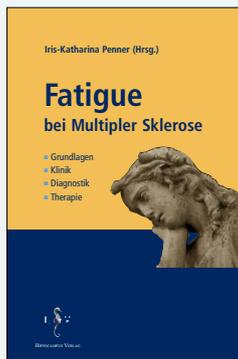
**Korrespondenzadresse:**

Dipl.-Psych. Eva Maria Stein  
LVR-Klinikum Essen  
Kliniken und Institute der Universität Essen-Duisburg  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Gerontopsychiatrische Ambulanz  
Wickenburgstraße 23  
45147 Essen  
E-Mail: evamaria.stein@uni-due.de



2007, geb.,  
414 S., 70  
Abb. € 49,00

Ch. Dettmers, P. Bülow, C. Weiller (Hg.)  
**Schlaganfallrehabilitation**  
Moderne Schlaganfallrehabilitation gründet sich auf die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung und arbeitet zunehmend team- und ergebnisorientiert. Das vorliegende Buch liefert den aktuellen Wissenstand zu evidenzbasierten Therapieverfahren, Kreislauf- und Gesundheitstraining und Behandlung von Komorbidität.



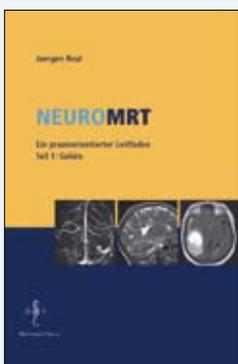
2008, geb.,  
182 S.,  
zahlr. Abb.  
€ 49,00

I.-K. Penner (Hg.)  
**Fatigue bei Multipler Sklerose**  
Die Fatigue als MS-bedingte Erschöpfung trifft Schätzungen zufolge 75 – 95 % aller MS-Patienten. Das vorliegende Buch trägt die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse von den Grundlagen über Klinik und Diagnostik bis hin zur Therapie zusammen.



2009, geb.,  
ca. 380 S.  
€ 49,00

Ch. Dettmers, P. Bülow, C. Weiller (Hg.)  
**Rehabilitation der Multiplen Sklerose**  
Alle wichtigen Aspekte der MS-Therapie: Pharmakologischen Schubbehandlung und Immunmodulation, Behandlung von Spastik, Ataxie, Schmerz und Blasenstörungen, körperliches Training, Umgang mit Fatigue, Krankheitsverarbeitung, Copingmodelle und Empowerment.



2007, geb.,  
264 S.,  
672 Abb.  
€ 49,00

J. Reul  
**NeuroMRT – Ein praxisorientierter Leitfaden**  
Die MRT-Diagnostik lebt von Bildern, daher liefert dieses Buch viele Beispiele und weniger theoretische Erläuterungen. Ein nützlicher Leitfaden für die Routine-Diagnostik des in Klinik oder Praxis tätigen Neurologen und alle anderen interessierten Kollegen.



2011, geb.,  
ca. 300 S.,  
zahlr. Abb.,  
€ 49,00

Ch. Dettmers, K.-M. Stephan (Hrsg.)  
**Motorische Therapie nach Schlaganfall**  
Neben grundlegenden Erkenntnissen zum motorischen Lernen werden neue Behandlungsansätze mittels sensorischer und zentraler Stimulation sowie gerätegestützte Methoden in einer stimulierenden Übersicht vorgestellt.



2010, br.,  
134 S.,  
zahlr. Abb.,  
€ 24,90

A. Ebert, W. Fries, L. Ludwig (Hg.)  
**Rehabilitation und Nachsorge nach Schädelhirnverletzung, Bd. 4**  
NeuroRehabilitation stationär – und dann ...?  
Tagungsband zum vierten Nachsorgekongress der Arbeitsgemeinschaft Teilhabe, an dem erstmals Vertreter der politischen Parteien aktiv teilgenommen haben.

Bestellung an Hippocampus Verlag, Postfach 1368, 53604 Bad Honnef, per Fax: +49 (0) 22 24-91 94 82 oder per E-Mail: verlag@hippocampus.de

BESTELLUNG

Menge	Titel	ISBN	Preis*
	Schlaganfallrehabilitation	978-3-936817-20-1	49,00 €
	Fatigue bei Multipler Sklerose	978-3-936817-32-4	49,00 €
	Rehabilitation der Multiplen Sklerose	978-3-936817-38-6	49,00 €
	Neuro-MRT	978-3-936817-24-9	49,00 €
	Motorische Therapie nach Schlaganfall	978-3-936817-70-6	49,00 €
	Rehabilitation und Nachsorge Bd. 4	978-3-936817-67-6	24,90 €

\* inkl. MwSt., Lieferung frei Haus

Datum, Unterschrift

Name

Straße

PLZ/Wohnort

Datum/Unterschrift

E-Mail