

Einfluss körperlicher Aktivität auf kognitive Fähigkeiten bei der Multiplen Sklerose

Neurol Rehabil 2013; 19 (4): 227–235
© Hippocampus Verlag 2013

A. Felbecker¹, C. D. Reimers², B. Tettenborn¹

Zusammenfassung

Der Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf kognitive Leistungen gewinnt wegen der zunehmenden Häufigkeit von Demenzerkrankungen immer mehr an Interesse. Während im Bereich der neurodegenerativen und vaskulären Demenzen inzwischen zahlreiche Forschungsarbeiten zu diesem Thema vorliegen, sind die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Kognition bei anderen chronischen neurologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose vergleichsweise wenig erforscht. Insbesondere zu langfristigen Effekten und dem Risiko, später im Verlauf der Erkrankung eine Demenz zu entwickeln, besteht noch Forschungsbedarf.

In der vorliegenden Literaturübersicht wird der Frage nachgegangen, ob und gegebenenfalls welchen Einfluss körperliche Aktivität kurz- oder langfristig auf kognitive Leistungen hat. Grundlage dieser Übersichtsarbeit sind Metaanalysen prospektiver Kohortenstudien zur Entwicklung kognitiver Defizite mit und ohne regelmäßige körperliche Aktivität bei älteren Personen, welche kürzlich publiziert wurden [57]. Die Studienlage zu spezifischen Effekten durch Sport auf die Kognition bei der Multiplen Sklerose ist noch zu wenig weit entwickelt, als dass eine systematische Metaanalyse sinnvoll wäre. Wir werden dennoch in der vorliegenden Arbeit die aktuelle Studienlage zu diesem Thema darstellen und Analogien zu den besser untersuchten neurodegenerativen Demenzen darstellen.

In den zitierten Metaanalysen zeigt sich, dass körperliche Aktivität sowohl kurz- als auch langfristig einen positiven Einfluss auf kognitive Funktionen ausüben kann, wobei der Effekt bei bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen geringer ausfällt. Es lässt sich zeigen, dass regelmäßige körperliche Aktivität – in der Regel im aeroben Bereich – das Risiko eines Abbaus kognitiver Leistungsfähigkeit bei älteren Personen um etwa 25 % (undifferenzierte Demenzen), 37 % (Demenz vom Alzheimer-Typ) und 46 % (leichtes kognitives Defizit) reduzieren kann. Hierin besteht – neben zahlreichen anderen gesundheitsfördernden Effekten – eine weitere Grundlage für den Sinn regelmäßiger sportlicher Aktivität.

Die vorhandene Studienlage liefert zumindest keinen Grund, an der Annahme zu zweifeln, dass diese Ergebnisse auch für Patienten mit einer Multiplen Sklerose zutreffen. Gestützt wird diese Argumentation durch experimentelle Studien, die vor allem kurzfristige Effekte von Sport auf die Kognition belegen. Um jedoch eine Aussage zu langfristigen Effekten auf die Kognition in diesem Patientenkollektiv treffen zu können, sind groß angelegte kontrollierte Studien notwendig. Der Bedarf hierfür ist offensichtlich, denn mangels effektiver therapeutischer Optionen zur Behandlung kognitiver Defizite käme einer Prävention große Bedeutung zu.

Schlüsselwörter: Kognition, Multiple Sklerose, Demenz, Demenz vom Alzheimer-Typ, körperliche Aktivität, Sport, Training

Einleitung

Körperliche Aktivität spielt heute eine wesentliche Rolle in der Prävention und Behandlung neurologischer Erkrankungen und wird allgemein empfohlen. Der aktuelle Wissensstand zu diesem Thema wurde in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit zusammengefasst [50]. Dies gilt in besonderem Maße auch für die Multiple Sklerose (MS) [43], welche in der Mehrzahl der Fälle in einer Lebensphase im jüngeren Erwachsenenalter beginnt, in der für viele Menschen sportliche Betätigung

einen integralen Bestandteil des täglichen Lebens darstellt. Dies erklärt u. a. die messbaren positiven Effekte körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität [40]. Sport kann einen Beitrag dazu leisten, trotz einer Erkrankung wieder am »normalen Leben« teilzunehmen.

Besondere Bedeutung könnte der Prävention und Behandlung von kognitiven Defiziten bei MS-Patienten zukommen, da im Verlauf der Erkrankung zwischen 43 % und 65 % der Patienten nachweisbare kognitive Defizite in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen [41]. Vor allem kognitive Funktionen, die mit der Verarbei-

¹ Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

² Klinik für Neurologie, Zentralklinik Bad Berka

Impact of physical activity on cognition in multiple sclerosis

A. Felbecker, C. D. Reimers, B. Tettenborn

Abstract

The interest on the impact of regular physical activity on cognition is growing due to increasing frequencies of dementia caused by demographic changes. Current knowledge is mainly based on studies focussing on neurodegenerative and vascular dementia syndromes. In contrast, little is known regarding effects of physical activity on cognition in chronic neurological disorders like multiple sclerosis.

The present review analyses whether there is any short-term or long-standing impact of physical activity on cognition and, if any, in which way and to what extent. The meta-analytical synthesis by Reimers et al. [57] of prospective cohort studies on the development of cognitive decline in elderly individuals depending on their previous amount of regular physical activity summarizes the current evidence on this topic. Unfortunately, studies of specific effects in patients with multiple sclerosis are scarce. Nonetheless, we will discuss the current knowledge in the field and show analogies to the results on neurodegenerative and vascular dementia syndromes.

The literature review indicates that both short-term as well as regular long-standing physical activity has a positive influence on cognitive functions in several aspects. However, the effects are smaller in people with already apparent cognitive impairment. The meta-analysis proves that regular physical activity – especially on aerobic basis – lowers the risk of subsequent cognitive decline by about 25% (undifferentiated dementia), 37% (Alzheimer's dementia), and 46% (mild cognitive impairment). Therefore, preventing cognitive decline may be another motivation for being regularly physically active – in addition to numerous other constitutional effects.

Current evidence of an impact of physical activity on cognitive decline in multiple sclerosis does at least encourage further research in this field. Experimental data clearly supports the hypothesis of positive short-term effects on cognition. However, regarding long-term effects, there is a need for large controlled trials to finally answer this question. This proves even more true in the light of missing effective therapeutic options once cognitive deficits are manifest. Prevention of cognitive decline by effective and affordable measures would be strongly desired.

Key words: cognition, multiple sclerosis, dementia, Alzheimer's disease, physical activity, sport, exercise

Neurol Rehabil 2013; 19 (4): 227–235
© Hippocampus Verlag 2013

tungsgeschwindigkeit von Informationen und weiteren exekutiven Symptomen assoziiert sind, können gestört sein. Diese Symptome spielen im Krankheitsverlauf eine wesentliche Rolle für die subjektive Lebensqualität. Sie wurden in den bisherigen Studien zu krankheitsmodifizierenden Therapien entweder nicht untersucht oder aber durch medikamentöse Therapieverfahren nicht wesentlich beeinflusst [33]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit wissenschaftlicher Untersuchungen zu den Effekten körperlicher Aktivität auf die Kognition von MS-Patienten, zumal sportliche Aktivität vor allem in frühen Krankheitsstadien eine relativ günstige und einfach zu implementierende ergänzende therapeutische Maßnahme wäre.

Hat aber nun körperliche Gesundheit, moderner formuliert Fitness, oder körperliche Aktivität tatsächlich etwas mit geistiger Gesundheit zu tun? Diese Frage hat viele Facetten und fand in den letzten Jahren wegen der im Zuge der demographischen Entwicklung zunehmenden Häufigkeit an Demenzerkrankungen wissen-

schaftliches Interesse, sodass inzwischen verschiedene Fragen einigermaßen zuverlässig beantwortet werden können. Vieles ist aber noch ungeklärt. Grundsätzlich stellen sich in diesem Zusammenhang folgende Fragen: Hat körperliche Aktivität einen kurz- oder längerfristigen Einfluss auf die Kognition? Gibt es Unterschiede zwischen jungen und älteren Menschen, kognitiv Gesunden und bereits Kompromittierten?

Effekte körperlicher Aktivität auf die Kognition bei MS-Patienten

Grundsätzlich muss bei der Interpretation von Studien zur Kognition bei MS-Patienten und der Allgemeinbevölkerung bedacht werden, dass den kognitiven Defiziten bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen und bei neurodegenerativen Demenzen unterschiedliche Pathomechanismen zugrundeliegen. Zwar sind die in der Allgemeinbevölkerung wirksamen Effekte wahrscheinlich auch für MS-Patienten gültig. Möglicherweise liegen aber darüber hinaus krankheitsspezifische Effekte vor, die mit der entzündlichen Genese der Erkrankung oder anderen Faktoren zu erklären sind.

Während jedoch beispielsweise Effekte auf motorische Funktionen oder das Ausmaß der Behinderung verhältnismäßig einfach zu messen sind, gestaltet sich die Untersuchung von Effekten körperlicher Aktivität auf langfristige kognitive Fähigkeiten schwieriger [24]. Für eine sichere Aussage müssten große Patientenkollektive und Kontrollen über einen sehr langen Zeitraum verfolgt werden. Zudem besteht keine Einigkeit hinsichtlich der Auswahl geeigneter neuropsychologischer Testverfahren: Große Studien beschränken sich aus Praktikabilitätsgründen oft auf einfache standardisierte Testverfahren, welche jedoch in der Regel nicht alle relevanten kognitiven Domänen gleich gut abbilden. Diese Probleme erklären die geringe Zahl wissenschaftlich hochwertiger Untersuchungen, welche zudem untereinander nur eingeschränkt vergleichbar sind. Somit basieren die Empfehlungen hinsichtlich körperlicher Aktivität zur Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten nur zum Teil auf robusten wissenschaftlichen Daten und leiten sich teilweise aus experimentellen Ansätzen [54] (Thurm in diesem Heft), der Untersuchung gesunder Kollektive und aus Studien ab, welche höchsten wissenschaftlichen Anforderungen nicht genügen.

Da spezifische Arbeiten zu Effekten körperlicher Aktivität auf die langfristigen kognitiven Fähigkeiten bei MS-Patienten fehlen, möchten wir in dieser Übersicht vorrangig Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die kognitiven Fähigkeiten im Allgemeinen und das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, beschreiben. Der Wissensstand zu diesem Thema wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst, auf die wir uns in der vorliegenden Arbeit beziehen werden [57].

Gut untersucht sind positive Effekte körperlicher Aktivität auf die Kognition Gesunder. Diese umfassen

sowohl kurz- [1, 75] als auch langfristige [69] Einflüsse auf die kognitiven Fähigkeiten. Es gibt nach derzeitigem Wissensstand keinen Grund daran zu zweifeln, dass diese Effekte prinzipiell auch bei kognitiv bis dato gesunden MS-Patienten wirksam sind.

Effekte körperlicher Aktivität auf die Kognition Gesunder

Bevor die Frage untersucht werden kann, ob körperliche Aktivität einen Einfluss auf die Kognition hat, stellt sich bereits ein Problem: Die Definition körperlicher Aktivität wird in verschiedenen Arbeiten sehr unterschiedlich gehandhabt, was die Vergleichbarkeit von Publikationen zu diesem Thema erschwert. In Kohortenstudien wird z. B. häufig ein »körperlich aktiver Lebensstil« mit einem inaktiven Lebensstil verglichen, ohne dass eine objektive Messung der Aktivität erfolgt wäre. Dagegen wurde in den meisten Interventionsstudien ein mehr oder weniger strukturiertes Programm körperlicher bzw. sportlicher Betätigung untersucht. Die Interventionen sind in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich gehandhabt. Als grobe Richtschnur lässt sich aber zusammenfassen, dass das Training sich in der Regel im aeroben Bereich bewegen und eine Intensität von zwei bis drei Einheiten pro Woche mit einer Dauer von je ca. 30 Minuten nicht unterschreiten sollte [43]. Es ist aus unserer Sicht praktikabel, in der vorliegenden Arbeit diese Definition für den Begriff »körperliche Aktivität« zu verwenden, auch wenn vergleichbare Daten zu Art, Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität in diesem Kontext nicht vorliegen.

Ergebnisse von Interventionsstudien

Kurzzeitige Effekte

Submaximale aerobe Belastungen bis zu einer Stunde Dauer verbessern die Informationsverarbeitung bei Gesunden. Längere Belastungen, die zu einer Dehydrierung führen, verschlechtern hingegen die Informationsverarbeitung und Merkfähigkeit [75]. McMorris et al. [37] kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass akute, mäßig intensive körperliche Belastungen die Reaktionszeit im Anschluss deutlich verkürzen, allerdings zu Lasten einer leicht bis mäßig erhöhten Fehlerquote. Dass diese Ergebnisse auch für MS-Patienten gelten, belegen Querschnittsuntersuchungen an Betroffenen mittels funktioneller Kernspintomographie, welche neben einer klinischen Verbesserung auch einen Effekt von sportlicher Aktivität auf die Konnektivität von gedächtnisrelevanten Strukturen zeigen konnten [53, 54].

Mittel- bis langzeitige Effekte

Eine Metaanalyse von 29 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien bei Erwachsenen ohne Demenz ergab, dass ein aerobes Training mäßige Verbesserungen der Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit,

exekutiven Funktionen und Merkfähigkeit nach sich zieht. Die Verbesserungen der Merkfähigkeit waren bei Personen mit leichten kognitiven Defiziten tendenziell ausgeprägter als bei Personen ohne kognitive Defizite. Es wurden in diese Studie neben Gesunden verschiedener Altersgruppen auch wenige Kollektive mit leichten kognitiven Defiziten, Depressionen oder Multipler Sklerose eingeschlossen [69]. Es liegen bisher nur zwei kleine Studien vor, die diese Effekte an einem Kollektiv von MS-Patienten untersucht haben [46, 60]. Hier konnten allerdings keine positiven Effekte körperlicher Aktivität auf die Kognition von MS-Patienten bewiesen werden, wobei der Beobachtungszeitraum aber mit sechs Monaten auch sehr kurz gewählt wurde.

Ältere Personen

Im Fokus vieler Studien stehen insbesondere ältere Personen, die gefährdet sind, einen kognitiven Abbau zu erleiden. In ihrer Übersichtsarbeit haben Reimers et al. [57] Interventionsstudien aufgeführt, die den Einfluss körperlichen Trainings auf kognitive Funktionen untersucht haben. Überwiegend fanden sich signifikante Verbesserungen kognitiver Leistungen. Die trainingsbedingte Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen jenseits des 55. Lebensjahres ohne kognitive Defizite geht mit einer Verbesserung kognitiver Funktionen einher [1]. Weih et al. [81] schlussfolgern aus den vorliegenden Studienergebnissen, dass ein regelmäßiges körperliches Training die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder älterer Menschen verbessere.

Demenzprävention durch körperliche Aktivität?

Mit zunehmender Lebenserwartung der Weltbevölkerung ist eine Zunahme dementieller Erkrankungen zu erwarten. Ihre Prävalenz wird sich bis 2050 voraussichtlich verdoppeln. In Deutschland leben gegenwärtig etwa 1,1 Millionen Demenzkranke, in der Schweiz gehen wir von derzeit etwa 110.000 Betroffenen aus. Sofern kein Durchbruch in Prävention und Therapie gelingt, wird sich nach Vorausberechnungen der Bevölkerungsentwicklung allein in Deutschland die Zahl bis 2050 auf etwa 2,6 Millionen erhöhen, in der Schweiz wird die Zahl auf knapp 300.000 Demenzkranke im Jahr 2050 anwachsen. Anders ausgedrückt: Zwischen 6 und 9% der Bevölkerung im Alter von über 65 Jahren leiden an einem dementiellen Prozess (Schätzungen auf der Basis der 11. Koordinierten Bevölkerungsvorausschätzung Deutschland von 2006).

Eine Verzögerung des Beginns einer Demenz hätte neben den patientenbezogenen Vorteilen auch enorme gesundheitsökonomische Konsequenzen. Nach den Ergebnissen der bisher vorliegenden tierexperimentellen und epidemiologischen Studien gibt es Hinweise darauf, dass körperliche Aktivität neuroprotektiv wirkt und den kognitiven Abbau im Rahmen chronischer neurodegenerativer Prozesse wie der Demenz vom Alzheimer-Typ verzögern kann. Solange im Frühstadium der Demenz

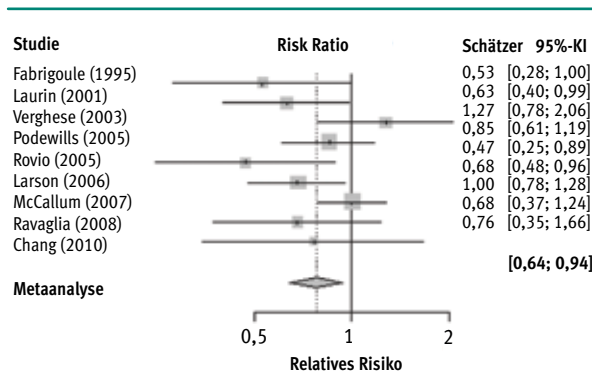


Abb. 1: Relatives Risiko einer undifferenzierten Demenz bei Männern und Frauen bei körperlicher Aktivität (in der zeitlichen Reihenfolge der Publikationen), modifiziert nach [57]

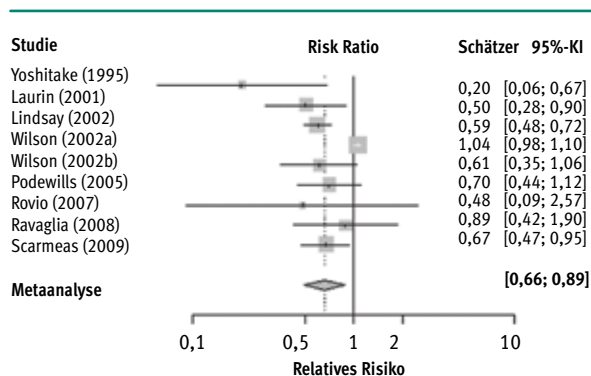


Abb. 2: Relatives Risiko einer Demenz vom Alzheimer-Typ bei Männern und Frauen bei körperlicher Aktivität (in der zeitlichen Reihenfolge der Publikationen), modifiziert nach [57]

keine anderen Therapien verfügbar sind, würde der Nachweis eines potentiell positiven Effektes körperlicher Aktivität auf die Entwicklung einer Demenz in einer Interventionsstudie einen bedeutenden Fortschritt nicht nur für die Demenzprävention darstellen. In Europa laufen derzeit drei randomisierte klinische Studien, die auf das optimale Management vaskulärer Risikofaktoren einschließlich medizinischer und sogenannter »Lifestyle«-Maßnahmen ausgerichtet sind, mit dem Ziel, mittels sozialer, mentaler und physischer Aktivitäten die kognitiven Reserven zu erhöhen. Diese Studien werden hoffentlich neue Erkenntnisse bezüglich Prävention von kognitivem Abbau und Demenz ergeben. Ein weiterer Schritt in diese Richtung stellt die kürzlich ins Leben gerufene »European Dementia Prevention« Initiative dar, eine internationale Zusammenarbeit mit dem Ziel der Verbesserung der Strategien zur Demenzprävention [35].

Ergebnisse von Kohortenstudien

Zur Klärung der Frage, ob sich ein demenzpräventiver Effekt körperlicher Aktivität tatsächlich epidemiologisch belegen lässt, haben Reimers et al. [57] eine Metaanalyse der vorliegenden prospektiven Kohortenstudien unternommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed vorgenommen. Die Suchbegriffe waren »(cognition OR cognitiv* OR dementia) AND (exercise OR physical activity) AND (random* OR controlled)«. Von den ursprünglichen 2.588 Publikationen wurden nur englischsprachige Originalarbeiten prospektiver Kohortenstudien, die sich mit der Häufigkeit von Demenzerkrankungen bei körperlich aktiven und inaktiven Personen beschäftigen und bis Februar 2012 publiziert wurden, berücksichtigt. Auch Studien aus anderen Übersichtsarbeiten [1, 20, 32, 69] wurden eingeschlossen. Für die statistische Auswertung wurden die Studien in die Gruppen »undifferenzierte Demenzen«, »Alzheimer-Demenz«, »vaskuläre Demenz« und »leichte kognitive Einschränkung (mild cognitive impairment, MCI)« unterteilt.

Undifferenzierte Demenzen

In einer Metaanalyse von zwölf Studien [2, 11, 19, 27, 28, 36, 52, 56, 61, 62, 74, 79] ergab sich ein Relatives Risiko (RR) von 0,75 (95%-KI: 0,62–0,91, $p = 0,0041$) einer späteren Demenzentwicklung bei körperlich aktiven Personen. Wurden nur die neun Ergebnisse für Männer und Frauen zusammen metaanalytisch kombiniert, so errechnete sich ein RR von 0,78 (95%-KI: 0,64–0,94, $p = 0,0096$) (Abb. 1). Wurden die drei Ergebnisse, die nur für Männer vorliegen, metaanalytisch kombiniert, so belief sich das RR auf 0,56 (95%-KI: 0,43–0,75). In der Arbeit von Simons et al. [67] errechnete sich ein RR nur für Frauen von 1,35 (95%-KI: 0,98–1,87).

Demenz vom Alzheimer-Typ

In einer Metaanalyse von zwölf Studien [2, 28, 31, 52, 56, 61, 62, 64, 74, 83, 84, 87] ergab sich ein RR einer späteren Alzheimer-Demenzentwicklung bei körperlich aktiven Personen von 0,63 (95%-KI: 0,48–0,84, $p = 0,0014$). Wurden nur die Ergebnisse von den neun Studien, die Ergebnisse von Männern und Frauen zusammen liefern, metaanalytisch kombiniert, so beträgt das RR 0,66 (95%-KI: 0,49–0,89, $p = 0,0063$) (Abb. 2). Die Metaanalyse von zwei Studien, die Ergebnisse nur für Männer liefern [2, 74], ergab ein RR von 0,49 (95%-KI: 0,28–0,87, $p = 0,0147$).

Vaskuläre Demenzen

In einer Metaanalyse von fünf Studien zur vaskulären Demenz [2, 28, 52, 56, 87] ergab sich ein RR einer späteren Demenzentwicklung körperlich aktiver Personen von 0,74 (95%-KI: 0,47–1,15, $p = 0,1817$). Drei Studien lieferten kein signifikantes Ergebnis und auch die Metaanalyse lieferte kein signifikantes Ergebnis. Aus der Kombination der drei Studien, die Ergebnisse für Männer und Frauen zusammen liefern, errechnete sich ein RR von 0,69 (95%-KI: 0,38–1,24, $p = 0,2153$) (Abb. 3). Das relative Risiko für Männer aus der Arbeit von Abbott et al. [2] betrug 0,85 (95%-KI: 0,31–2,38).

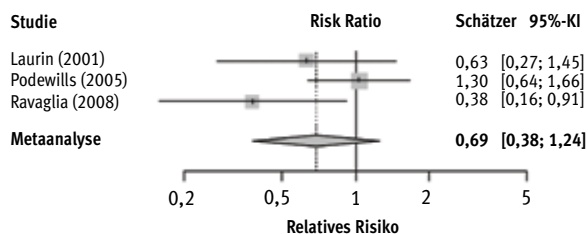


Abb. 3: Relatives Risiko einer vaskulären Demenz bei Männern und Frauen bei körperlicher Aktivität (in der zeitlichen Reihenfolge der Publikationen), modifiziert nach [57]

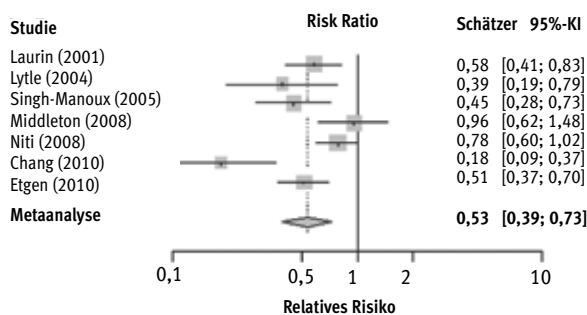


Abb. 4: Relatives Risiko eines leichten kognitiven Defizits bei Männern und Frauen bei körperlicher Aktivität (in der zeitlichen Reihenfolge der Publikationen), modifiziert nach [57]

Leichtes kognitives Defizit

In einer Metaanalyse von zehn Studien zum Risiko des Auftretens eines leichten kognitiven Defizits [11, 17, 28, 34, 38, 45, 51, 66, 68, 73, 85] ergab sich ein RR von 0,54 (95%-KI: 0,42–0,70, $p < 0,0001$). Aus der Kombination der sieben Studien, die Ergebnisse für Männer und Frauen zusammen lieferten, errechnete sich ein RR von 0,53 (95%-KI: 0,39–0,73, $p < 0,0001$) (Abb. 4).

Diskussion

Der heutige Kenntnisstand zum Einfluss körperlicher Aktivität auf kognitive Fähigkeiten bei der Multiplen Sklerose muss sich in wesentlichen Teilen auf Studien und Metaanalysen stützen, die sich mit kognitiv Gesunden und deren Risiko, an einer Demenz zu erkranken, beschäftigten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass kognitive Defizite bei der MS erst seit einigen Jahren in den Fokus wissenschaftlichen Interesses gerückt sind und damit die Forschung zu dieser Fragestellung bei MS-Patienten noch weniger weit entwickelt ist. Bisher untersuchten nur zwei kleine randomisierte kontrollierte Studien [46, 60] den Einfluss eines strukturierten Trainingsprogrammes über mehrere Monate auf die Kognition bei MS-Patienten. Sie konnten allerdings keinen signifikanten Effekt zeigen. Ob es sich hierbei um einen krankheitsspezifischen Effekt handelt, der mit unterschiedlichen Pathomechanismen der kognitiven Defizite bei entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen erklärt werden kann, lässt sich mit den vorliegenden Studien noch nicht beantworten. Um einen mittel- und langfristigen Effekt auf kognitive Fähigkeiten zu detektieren, müssten derartige Studien über einen viel längeren Zeitraum und an größeren Kollektiven durchgeführt werden. Zu anderen Ergebnissen kommen Querschnittsstudien [42, 53], die eine Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und Kognition belegen, aber methodisch bedingt anfälliger für Bias sind. Diese können jedoch das Feld für zukünftige große Kohortenstudien oder idealerweise langfristig angelegte randomisierte kontrollierte Studien ebnen [41].

Aus aktuellen Metaanalysen [57] von Studien, die gesunde Probanden untersucht haben, wird ersichtlich, dass insgesamt ein demenzprotektiver Effekt regelmäßiger sportlicher Aktivität statistisch signifikant zu belegen ist. Neben den in diese Analysen einbezogenen Untersuchungen liegen weitere Kohortenstudien [4, 21, 34, 39, 44, 58, 72, 82] und eine Fallkontrollstudie [5] vor, die einen demenzpräventiven Effekt regelmäßiger körperlicher Aktivität nachweisen. Andere Arbeiten erreichten keine statistische Signifikanz, zeigten aber überwiegend zumindest den gleichen Trend [9, 10, 14, 18]. Interessanterweise lässt sich vor allem für Demenzen vom Alzheimer-Typ und gemischte Demenzen ein protektiver Effekt regelmäßiger körperlicher Aktivität belegen. Die Metaanalyse von Reimers et al. [57] zu vaskulären Demenzen kann für diese Demenzform keine statistisch signifikante Beeinflussung durch körperliche Aktivität zeigen. Dies könnte aber durchaus mit der geringen Studienzahl zu diesem Thema zusammenhängen, da ein Trend in Richtung »protektiver Effekt« auch hier zu verzeichnen ist. Zu etwas anderen Ergebnissen kommt die Metaanalyse von Aarsland et al. [1], was mit Unterschieden in der Methodik und Studienselektion zu erklären ist.

Sofi et al. [70] kommen in ihrer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien nicht dementer Personen zu dem Ergebnis, dass das Risiko eines kognitiven Abbaus binnen ein bis zwölf Jahren bei hoher körperlicher Aktivität um 38% reduziert werde. Durch leichte bis mäßige körperliche Aktivität wurde das Risiko ebenfalls signifikant (um 35%) gesenkt. Hamer und Chida [20] errechneten ein um 28% reduziertes Risiko einer Demenz und ein um 45% reduziertes Risiko einer Demenz vom Alzheimer-Typ bei Personen mit höchster körperlicher Aktivität verglichen mit denjenigen mit geringster Aktivität. Die Risikoreduktion für eine Demenz war jedoch nur für Männer statistisch signifikant. Die Ergebnisse liegen somit in der gleichen Größenordnung wie diejenigen von Reimers et al. [57]. Auch Lautenschlager und Almeida [29] schlossen aus den Ergebnissen der damals vorliegenden Kohortenstudien, dass körperliche Aktivi-

tät mit verbesserten kognitiven Funktionen und einem verminderten kognitiven Abbau im höheren Lebensalter verbunden sei.

Es gibt allerdings auch bei den Gesunden relativ wenige große randomisierte klinische Interventionsstudien zur Demenzprävention durch körperliche Aktivität. Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine Selektionsbias zu dem Ergebnis eines demenzpräventiven Effektes körperlicher Aktivität beiträgt: Der Median der Follow-up-Perioden der in die Metaanalysen von Reimers et al. [57] einbezogenen Studien betrug nur etwa fünf Jahre (4,85–5,75 Jahre). So könnte eine bereits subklinisch vorhandene Funktionsstörung vor Manifestation des Vollbildes einer Demenz zu einer Reduktion motorischer Aktivitäten führen und einen ursächlichen Zusammenhang in umgekehrter Richtung vortäuschen. Ob es darüber hinaus ein Minimum körperlicher Aktivität für demenzpräventive Effekte und einen statistischen Zusammenhang zwischen der Dauer und Intensität der Aktivität und den präventiven Effekten gibt, ist ebenfalls noch ungeklärt [3]. Es besteht ein weiteres grundsätzliches Problem bei der Bewertung der Ergebnisse solcher Kohortenstudien: Es ist bekannt, dass körperliche Inaktivität mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Kohortenstudien werden sich daher zwangsläufig im Laufe der Zeit mit Individuen anreichern, die körperlich aktiver sind, was die Ergebnisse dieser Studien beeinflussen kann. Prinzipiell kann durch Kohortenstudien keine Kausalität eines tatsächlichen Therapieeffektes sportlicher Aktivität nachgewiesen werden.

Mögliche Mechanismen der Demenzprävention

Über welchen Mechanismus der demenzpräventive Effekt zustande kommt, welches Ausmaß er genau hat und welche Sportarten in welcher Intensität und Dauer hierfür am besten geeignet sind, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klar definiert. Auch welchen Einfluss das Ausmaß sportlicher Betätigung und Essverhalten in der Jugend auf die spätere Entwicklung zerebrovaskulärer Erkrankungen und dementieller Prozesse im Alter hat, ist bislang unbekannt.

Aufgrund experimenteller Befunde werden folgende physiologische Effekte als mögliche Mechanismen von Sport diskutiert, die einen positiven Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben könnten:

- Der zerebrale Blutfluss und Metabolismus sowie die zerebrale Angiogenese werden durch intensive körperliche Aktivität erhöht [32, 49, 55].
- Regelmäßige körperliche Aktivität reduziert den oxidativen Stress im Gehirn [55].
- Tierexperimentelle Befunde weisen darauf hin, dass körperliche Aktivität die Bildung von A β -Amyloid drosseln und dessen Abbau fördern könnte [55].
- Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass es nicht nur eine unidirektionale Beziehung zwischen dem Zentralnervensystem (Kontrolle der Muskelfunktion), sondern eine bidirektionale Beziehung gibt. So

führt körperliche Aktivität zu metabolischen Reaktionen auch jenseits der unmittelbar an der Bewegung beteiligten Hirnregionen (»molecular crosstalk«) [32].

- Körperliche Aktivität kann im Gehirn Neurotrophine und Wachstumsfaktoren wie insulin-like growth factor-1 (IGF-1), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und nerve growth factor (NGF) freisetzen, welche die zerebrale Neuro- und Angiogenese stimulieren [32, 55]. In einer Studie an adulten Mäusen konnte gezeigt werden, dass durch körperliche Aktivität die Neurogenese im Gyrus dentatus stimuliert werden kann [26]. Weder eine angereicherte Umgebung noch Lernaufgaben zeigten einen ähnlichen Effekt. In einer anderen Untersuchung an Mäusen konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität das Blutvolumen im Gyrus dentatus erhöht, also genau in der Hirnregion, in der die adulte Neurogenese stattfindet [48].
- Körperliche Aktivität hat tierexperimentell zudem einen Einfluss auf zerebrale Neurotransmittersysteme wie Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Acetylcholin [32].
- Colcombe et al. [13] zeigten, dass regelmäßige aerobe Aktivität von dreimal einer Stunde pro Woche über sechs Monate bei 60- bis 79-Jährigen zu einem signifikant erhöhten Volumen grauer und weißer Hirnsubstanz führt. Nicht aerobes Training war ineffektiv. Junge Menschen hingegen zeigten keinen signifikanten Volumenzuwachs. In einer früheren Untersuchung hatten Colcombe et al. [12] bereits einen verminderten Verlust an Hirngewebe bei älteren Personen mit größerer aerober Fitness festgestellt. Rovio et al. [63] fanden ebenfalls einen tendenziell, aber nicht signifikant geringeren Verlust an grauer Substanz bei im mittleren Lebensalter körperlich aktiven Personen bei einer Folgeuntersuchung nach im Mittel 21 Jahren.
- Darüber hinaus hat regelmäßige körperliche Aktivität einen positiven Effekt auf Faktoren, für die ein erhöhtes Demenzrisiko diskutiert wird, nämlich Glukoseintoleranz [7, 80] und Hypercholesterinämie [80]. Eine detaillierte Diskussion der möglichen Wirkmechanismen körperlicher Aktivität haben Lista und Sorrentino [32] sowie Radak et al. [55] publiziert.

Für den präventiven Effekt hinsichtlich vaskulärer Erkrankungen könnte es von Bedeutung sein, dass der Sport überwiegend im aeroben Bereich durchgeführt wird, aber selbst dieser Punkt ist bislang nicht nachgewiesen. Inwieweit es für jeden Menschen ratsam ist, mehr als 8 km täglich zu rennen, ist sicherlich diskussionswürdig. Die körperliche Fitness so gut und so lange wie möglich aufrechtzuerhalten ist aber in jeder Beziehung von Vorteil. Dies gilt für Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose genauso wie für gesunde Menschen.

Trotz aller beschriebenen Resultate muss man zum gegenwärtigen Zeitpunkt konstatieren, dass es hinsicht-

lich der positiven Effekte von Sport auf die Kognition aktuell noch weniger harte Fakten als in Bezug auf den positiven Effekt von Sport auf kardiovaskuläre Erkrankungen gibt, aber die vorliegenden Studienergebnisse sind bereits sehr erfolgversprechend. Es handelt sich um ein wissenschaftlich interessantes Gebiet mit vielen noch offenen Fragestellungen, und es wird in naher Zukunft noch zahlreiche Studien zur Beantwortung der genannten Fragen geben.

Zusammenfassend gibt es somit nach dem aktuellen Wissensstand deutliche Hinweise darauf, dass sportliche Betätigung einen demenzprotektiven Effekt in der Allgemeinbevölkerung hat. Dies gilt prinzipiell für jedes Lebensalter – der präventive Effekt ist auch noch bei über 85-Jährigen nachweisbar [15]. Während eine kausale Therapie im Frühstadium der Alzheimer-Demenz derzeit noch nicht in Sicht ist, erscheint körperliche Aktivität aufgrund vorliegender biologischer Modelle und der Ergebnisse zahlreicher Kohortenstudien als aussichtsreiche krankheitsmodifizierende Intervention.

Endgültige Aussagen zur Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten von MS-Patienten mit körperlicher Aktivität können mit den vorliegenden Studien noch nicht getroffen werden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass zumindest die gleichen Effekte wirksam sind wie in der Allgemeinbevölkerung, was die Prävention neurodegenerativer Demenzen angeht. Ob darüber hinaus MS-spezifische Effekte vorliegen, kann bisher nicht bestätigt werden.

Ob die dargestellten Ergebnisse auch für bereits kognitiv eingeschränkte Personen Gültigkeit haben, ist nach derzeitigem Kenntnisstand ebenfalls nicht zweifelsfrei bewiesen. Verschiedene randomisierte kontrollierte Interventionsstudien deuten aber an, dass körperliches Training kognitive Leistungen bei älteren Personen auch mit leichtem kognitivem Defizit [8, 30, 65, 77] oder Demenz [16, 25, 47, 59, 71, 78, 86] noch verbessern oder zumindest den weiteren kognitiven Abbau verlangsamen kann. Dies ist auch das Ergebnis einer Metaanalyse von Heyn et al. [22].

Schlussfolgerungen

Regelmäßige körperliche Aktivität kann sich unabhängig vom Lebensalter und von einer bereits bestehenden neurologischen Erkrankung sowohl kurz- als auch langfristig positiv auf kognitive Leistungen auswirken. Klinisch besonders relevant ist ein aufgrund der beschriebenen Metaanalysen wahrscheinlicher protektiver Effekt sowohl für leichte kognitive Defizite als auch für Demenzen. Das Risiko lässt sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen um etwa 25–50% vermindern, wobei ausreichende Daten nur für Frauen noch nicht vorliegen. Auch bei bereits eingetretener Demenz sind »therapeutische« Effekte körperlicher Aktivität messbar, jedoch weniger ausgeprägt als bei kognitiv Gesunden.

Literatur

1. Aarsland D, Sardaheae FS, Anderssen S et al. Alzheimer's Society Systematic Review group: Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health* 2010; 14: 386-395.
2. Abbott RD, White LR, Ross GW et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004; 292: 1447-1453.
3. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR et al. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 876-884.
4. Albert MS, Jones K, Savage CR et al. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging* 1995; 10: 578-589.
5. Andel R, Crowe M, Pedersen NL et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 62-66.
6. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD005381.
7. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 569-579.
8. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010; 67: 71-79.
9. Broe GA, Creasey H, Jorm AF et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22: 621-623.
10. Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC et al. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 324-331.
11. Chang M, Jonsson PV, Snaedal J et al. The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES-Reykjavik Study. *J Gerontol* 2010; 65: 1369-1374.
12. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 176-180.
13. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1166-1170.
14. Crowe M, Andel R, Pedersen NL et al. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58: P249-P255.
15. Denking MD, Nikolaus T, Denking C et al. Physical activity for the prevention of cognitive decline: current evidence from observational and controlled studies. *Z Gerontol Geriatr* 2012; 45: 11-16.
16. Eggermont LHP, Swaab DF, Hol EM et al. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 802-804.
17. Etgen T, Sander D, Huntgebrth U et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly Persons. The INVADE Study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 186-193.
18. Etgen T, Sander D, Bickel H et al. Mild cognitive impairment and dementia. The importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 743-750.
19. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF et al. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 485-490.
20. Hamer M, Chida Y. physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009; 39: 3-11.

21. Hébert R, Lindsay J, Verreault R et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 2000; 31: 1487-1493.
22. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A metaanalysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1694-1704.
23. Ho SC, Woo J, Sham A et al. A 3-year follow-up study of social, lifestyle and health predictors of cognitive impairment in a Chinese older cohort. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1389-1396.
24. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med* 2012; 103: 73-96.
25. Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N et al. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29: 109-114.
26. Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J et al. New nerve cells for the adult brain. Adult neurogenesis and stem cell concepts in neurologic research. *Nervenarzt* 1998; 69: 851-857.
27. Larson EB, Wang L, Bowen JD et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144: 73-81.
28. Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498-504.
29. Lautenschlager NT, Almeida OP. Physical activity and cognition in old age. *Curr Opin Psychiatr* 2006; 19: 190-193.
30. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer Disease. *JAMA* 2008; 300: 1027-1037.
31. Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 445-453.
32. Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 493-503.
33. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 618-627.
34. Lytle ME, Bilt JV, Pandav RS et al. Exercise level and cognitive decline. The MoVIES Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: 57-64.
35. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A et al. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 6.
36. McCallum J, Simons LA, Simons J et al. Delaying dementia and nursing home placement. The Dubbo Study of Elderly Australians over a 14-year follow-up. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1114: 121-129.
37. McMorris T, Sproule J, Turner A et al. Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a metaanalytical comparison of effects. *Physiol Behav* 2011; 102 : 421-428.
38. Middleton L, Kirkland S, Rockwood K. Prevention of CIND by physical activity: Different impact on VCI-ND compared with MCI. *J Neurol Sci* 2008; 269: 80-84.
39. Minami Y, Tsuji I, Fukao A et al. Physical status and dementia risk: a three-year prospective study in urban Japan. *Int J Soc Psychiatry* 1995; 41: 47-54.
40. Motl RW, Gosney J. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008; 14: 129-135.
41. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RH. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler* 2011; 17 (9): 1034-1040.
42. Motl RW, Gappmaier E, Nelson K, Benedict RH. Physical activity and cognitive function in multiple sclerosis. *J Sport Exerc Psychol* 2011; 33: 734-741.
43. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 487-497.
44. Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L et al. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1055-1064.
45. Niti M, Yap K-B, Kua E-H et al. Physical, social and productive leisure activities, cognitive decline and interaction with APOE-ε4 genotype in Chinese older adults. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 237-251.
46. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2058-2064.
47. Palleschi L, Vetta F, de Gennaro E et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer type. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; (Suppl 5): 47-50.
48. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM et al. An in vitro correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5638-5643.
49. Pérez CA, Cancela Carral JM. Benefits of physical exercise for older adults with Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs* 2008; 29: 384-391.
50. Pfeifer K, Sudeck G, Geidl W, Tallner A. Bewegungsförderung und Sport in der Neurologie – Kompetenzorientierung und Nachhaltigkeit. *Neurol Rehabil* 2013; 19: 7-19.
51. Pignatti F, Rozzini R, Trabucchi M. Physical activity and cognitive decline in elderly persons. *Int Med* 2002; 162: 361-362.
52. Podewills LJ, Guallar E, Kuller LH et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: Findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 639-651.
53. Prakash RS. Cardiorespiratory fitness: a predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 34: 1238-1244.
54. Prakash RS, Patterson B, Janssen A, Abduljalil A, Boster A. Physical activity associated with increased resting-state functional connectivity in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 986-997.
55. Radak Z, Hart N, Sarga I et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 777-783.
56. Ravaglia G, Forti P, Luciceare A et al. Physical activity and dementia risk in the elderly. Findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008; 70: 1786-1794.
57. Reimers CD, Knapp G, Tettenborn B. Einfluss körperlicher Aktivität auf die Kognition. Ist körperliche Aktivität Demenz-präventiv? *Akt Neurol* 2012; 39: 276-291.
58. Richards M, Hardy R, Wadsworth ME J. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Soc Sci Med* 2003; 56: 785-792.
59. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 158-165.
60. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 839-845.
61. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 705-711.
62. Rovio S, Kåreholt I, Viitaniemi M et al. Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 874-882.
63. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1927-1936.
64. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 627-637.

65. Scherder EJA, van Paasschen J, Deijen J-B et al. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2005; 9: 272-280.
66. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ et al. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 772-777.
67. Simons LA, Simons J, McCallum J et al. Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly. *MJA* 2006; 184: 68-70.
68. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E et al. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health* 2005; 95: 2252-2258.
69. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010; 72: 239-252.
70. Sofi F, Valecchi D, Bacci D et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011; 269: 107-117.
71. Stevens J, Killeen M. A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* 2006; 21: 32-40.
72. Sturman MT, Morris MC, Mendes de Leon CF et al. Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. *Arch Neurol* 2005; 62: 1750-1754.
73. Sumic A, Michael YL, Carlson NE et al. Physical activity and the risk of dementia in oldest old. *J Aging Health* 2007; 19: 242-259.
74. Taaffe DR, Irie F, Masaki KH et al. Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: The Honolulu-Asia Aging Study. *J Gerontol* 2008; 63A: 529-535.
75. Tomporowski PD. Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol* 2003; 112: 297-324.
76. van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S et al. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology* 2004; 63: 2316-2321.
77. Van Uffelen JGZ, Chinapaw MJM, van Mechelen W et al. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. *Br J Sports Med* 2008; 42: 344-351.
78. Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011; 26: 381-388.
79. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508-2516.
80. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174: 801-809.
81. Weih M, Abu-Omar K, Esselmann H et al. Körperliche Aktivität und Prävention der Alzheimerdemenz: Übersicht über die aktuelle Evidenz und Überlegungen zur Machbarkeit einer Interventionsstudie. *Fortschr Neurol Psychiat* 2009; 77: 146-151.
82. Weuve J, Kang JH, Manson JE et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004; 292: 1454-1461.
83. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002; 59: 1910-1914.
84. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742-748.
85. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M et al. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1703-1708.
86. Yáguez L, Shaw KN, Morris R et al. The effects on cognitive functions of a movement-based intervention in patients with Alzheimer's type dementia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 173-181.
87. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ansgar Felbecker
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Neurologie
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
E-Mail: ansgar.felbecker@kssg.ch