

Neuronale Wirkmechanismen körperlicher Aktivität auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Neurol Rehabil 2013; 19 (4): 221 – 226

© Hippocampus Verlag 2013

F. Thurm

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass körperliche Aktivität und körperliches Training die Neuroplastizität des Gehirns und die kognitive Leistungsfähigkeit fördern können. Patienten mit Multipler Sklerose sind jedoch häufig verunsichert, ob sie aktiv Sport treiben sollten und befürchten akute Symptomverschlechterung sowie zunehmende Erschöpfung (Fatigue). Aktuelle Forschungsbefunde deuten jedoch darauf hin, dass auch Personen mit Multipler Sklerose von körperlichem Training profitieren können. Im folgenden Beitrag sollen einige Wirkmechanismen von körperlicher Aktivität auf die Kognition dargestellt und erste Befunde aus Studien mit Multiple-Sklerose-Patienten diskutiert werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, körperliche Aktivität, körperliches Training, Kognition, Neuroplastizität, BDNF, IGF, Hippocampus

*Fachrichtung Psychologie,
Technische Universität Dresden*

Das menschliche Gehirn ist über die gesamte Lebensspanne hinweg, auch bis ins hohe Alter, dazu in der Lage, sich an biologische Faktoren, Umwelteinflüsse und Erfahrungen anzupassen und sich im Zuge von Training zu verändern bzw. Repräsentation neu zu organisieren. Diese Fähigkeit zur Neuroplastizität ist zum einen auf der Ebene der Synapsen bzw. neuronalen Netzwerke sowie auf der Ebene der kortikalen Repräsentationen möglich. Neuroplastizität kann demnach sowohl mit positiven Veränderungen und Leistungssteigerung als auch mit dem Verlust von Fähigkeiten und negativer Reorganisation (wie z. B. beim Auftreten von Phantomschmerzen) assoziiert sein [17, 33]. Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität und körperliches Training die Neuroplastizität und somit auch die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen können [29]. Die Erkenntnisse über eine Auswahl möglicher Wirkmechanismen und erste Ergebnisse über die Wirksamkeit von körperlichem Training bei Multipler Sklerose sollen in den folgenden Abschnitten erläutert und diskutiert werden.

Wie beeinflusst körperliche Aktivität die Neuroplastizität?

Erkenntnisse aus Tierstudien

Eine Vielzahl von Studien bestätigt die positive Wirkung von körperlicher Aktivität auf die kognitive Leistungsfähigkeit [12]. Ratten, die freiwillig im Laufrad laufen konnten, zeigten vermehrte Langzeitpotenzierung, welche das Lernen auf synaptischer Ebene repräsentiert und Neuroplastizität begünstigt [20]. Dabei spielen neurotrophe Faktoren im Gehirn eine

große Rolle. Der sogenannte Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) beeinflusst Funktionalität und Überleben von Neuronen und ist somit ein messbarer Marker für Neuroplastizität. BDNF ist insbesondere in hippokampalen und kortikalen Neuronen exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen. Geringere BDNF-Level im Gehirn, wie z. B. im Zuge zunehmenden Alters, können mit einer verringerten Neurogenese, hippokampaler Atrophie und Gedächtnisdefiziten einhergehen [18, 39].

Tierstudien haben gezeigt, dass BDNF-Level im Gehirn durch körperliche Aktivität beeinflussbar sind. Ratten, die freiwillig zwei bis sieben Nächte lang im Laufrad liefen, zeigten eine erhöhte Genexpression von BDNF im Hippocampus (insbesondere in CA1 und CA4). BDNF-mRNA-Level waren zudem positiv mit der zurückgelegten Distanz im Laufrad korreliert, d. h. umso mehr die Ratten das Laufrad nutzten, desto mehr BDNF konnte im Gehirn der Ratten nachgewiesen werden [13, 40]. Ratten, die über eine Woche hinweg freiwillig im Laufrad liefen, wiesen im Vergleich zu Kontrollratten aber nicht nur erhöhte Level an BDNF-mRNA, sondern auch verbesserte Lern- und Gedächtnisleistung in der Morris-Wasserlabyrinth-Aufgabe auf. BDNF schien dabei die kognitive Leistungsverbesserung nach körperlicher Aktivität (Laufradlaufen) zu medieren [60]. Weitere Befunde deuten darauf hin, dass ein weiterer neurotropher Wachstumsfaktor, der sogenannte Insulin-like Growth Factor (IGF), der bei körperlicher Aktivität vermehrt vom Blutkreislauf in das Gehirn aufgenommen wird und die Entwicklung von Nervenzellen sowie deren Myelinisation begünstigt, wiederum den Effekt von

Exercise in multiple sclerosis? Possible neuronal mechanisms of physical activity on cognitive brain function

F. Thurm

Abstract

A large number of studies showed a positive influence of exercise and physical training on brain plasticity and cognitive function in healthy adults. However, patients with multiple sclerosis often fear that physical activity might cause symptom deterioration and increased exhaustion (fatigue). The following short review will focus on some of the relevant mechanisms by which physical activity might influence cognitive function and discuss the few but growing literature indicating beneficial effects of exercise and physical training in multiple sclerosis patients.

Key words: Multiple sclerosis, exercise, physical training, cognition, neuroplasticity, BDNF, IGF, hippocampus

Neurol Rehabil 2013; 19 (4): 221–226

© Hippocampus Verlag 2013

körperlicher Aktivität und BDNF auf die (hippokampale) Neurogenese sowohl bei gesunden als auch bei Labor-tieren mit Schädigungen im Hippocampus mediiert [6, 7, 56]. Die bisherigen Forschungsergebnisse lassen demzufolge auf ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren bei der Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch körperliche Bewegung schließen.

Weitere Befunde, welche den positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf die Kognition stützen, kommen zudem vermehrt aus dem Bereich der Alterns- und Demenzforschung. Bei älteren Mäusen konnte die altersbedingte Abnahme der hippocampalen Neurogenese durch freiwilliges Laufradlaufen um bis zu 50 % rückgängig gemacht und das Überleben neuer Nervenzellen im Hippocampus nahezu verdoppelt werden [58, 59]. Darüber hinaus verbesserte sich auch die räumliche Gedächtnisleistung der älteren Ratten [59]. Interessanterweise war dieser positive Effekt des Laufradrennens auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Tiere nicht beobachtbar, wenn diese zum Rennen gezwungen wurden [4]. In einer weiteren Studie mit genetisch veränderten (transgenen) Mäusen, welche die bei Tieren sonst nicht vorkommende Alzheimer-Demenz (AD) entwickeln, war freiwilliges Laufradlaufen mit einer Verringerung der für die AD typischen Beta-Amyloid-Plaques im frontalen Kortex und im Hippocampus, einer Verlangsamung des Voranschreitens der AD sowie mit einer verbesserten räumlichen Lern- und Gedächtnisleistung assoziiert [2].

Erkenntnisse aus Studien mit jungen und älteren Erwachsenen

Beim Menschen besteht die Möglichkeit, BDNF im Blut oder mittels Lumbalpunktion in der zerebrovasculären Flüssigkeit (CSF) zu erfassen. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich BDNF-Level im Blut von jungen Erwachsenen während eines vierstündigen körperlichen Trainings am Ruderergometer etwa um das Zwei- bis Dreifache erhöhten. Etwa eine Stunde nach dem Training fielen die BDNF-Level jedoch unter das Ausgangsniveau zurück [48]. In einer weiteren Studie

wurde die Auswirkung eines fünfwöchigen Ausdauertrainings am Fahrradergometer mit mittlerer Intensität auf die Blut-BDNF-Level von jungen Erwachsenen untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Erhöhung der BDNF-Level unmittelbar nach dem Training sowie eine leichte Erhöhung der BDNF-Level in Ruhe (d. h. der BDNF-Level im Zustand ohne körperliche Betätigung). Darüber hinaus deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass bei jungen Erwachsenen, die vor dem Training bereits regelmäßig Sport betrieben hatten, die BDNF-Level im Blut grundsätzlich höher waren als bei Personen, die sonst körperlich inaktiv waren [66]. Eine Vielzahl weiterer Studien zeigten ähnliche Effekte von akutem aeroben, jedoch nicht von Kräftigungstraining auf die BDNF-Level bei gesunden Erwachsenen [28] sowie bei älteren Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI) [3]. BDNF scheint zudem eine Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz (AD) zu spielen. Untersuchungen von Gehirngewebe verstorbener AD-Patienten kamen zu dem Ergebnis, dass pathologische Neurofibrillen, welche neben den Beta-Amyloid-Plaques ebenfalls häufig in Alzheimer-Gehirnen vorkommen, vermehrt Neuronen mit geringeren BDNF-Levels befallen [38].

Weitere Studien weisen zudem darauf hin, dass sich körperliche Aktivität auch bei vulnerablen Stichproben (z. B. bei älteren Menschen oder Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz) positiv auf Gehirn und Hirnfunktionen auswirken kann. Studien mit gesunden älteren Erwachsenen haben gezeigt, dass durch körperliches Training möglicherweise der altersbedingte geistige Abbau teilweise wieder rückgängig gemacht werden kann. Im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen, die an einem Dehnungs- und Kräftigungstraining teilnahmen, zeigten ältere Erwachsene nach einem einjährigen aeroben Training (dreimal pro Woche) eine Zunahme des Hippocampusvolumens um 2%. Die Autoren geben an, dass diese Volumenzunahme einer Umkehr des normalen altersbedingten Volumenverlustes von ein bis zwei Jahren entspräche. Darüber hinaus war ein größeres Hippocampusvolumen nach dem Training auch mit erhöhten BDNF-Levels im Blut sowie mit besserer räumlicher Gedächtnisleistung assoziiert [19]. Eine aktuelle Metaanalyse kam zu der Schlussfolgerung, dass ältere Erwachsene durch körperliches Training insbesondere ihre exekutiven Funktionen (z. B. Planungsfähigkeit, Handlungskontrolle, Handlungsabbruch, flexibler Aufgabenwechsel), aber auch Reaktionsgeschwindigkeit und visuell-räumliche Fähigkeiten verbessern können, wobei durch eine langfristige und regelmäßige Kombination von aeroben und Dehnungs-/Kräftigungstrainings die besten Effekte erzielt werden können [10]. Ältere Erwachsene, die regelmäßig körperlich aktiv sind, zeigen im Vergleich zu körperlich inaktiven Personen gleichen Alters zudem eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit und einen geringeren kognitiven

Abbau [31]. Des Weiteren ist regelmäßige körperliche Aktivität mit einem geringeren Demenzrisiko im späteren Leben assoziiert [1, 30].

Auch ältere Personen mit Demenz oder mit einem erhöhten Risiko, im Verlaufe des späteren Lebens eine Form der Demenz zu entwickeln, können von körperlichem Training profitieren [25, 32]. Selbst bei älteren Pflegeheimbewohnern mit fortgeschrittener Demenz und stärkeren körperlichen Einschränkungen (insbesondere des freien Gehvermögens) konnte nach einem zehnwöchigen multimodalen Bewegungstraining im Sitzen, welches für die Trainingsteilnehmer zusätzlich zu den alltäglichen Aktivitäten des Pflegeheims zweimal pro Woche angeboten wurde, eine allgemeine Stabilisierung der kognitiven Fähigkeiten und eine Verbesserung von Orientierung und Praxis beobachtet werden. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen über die Zeit hinweg eine typische Verschlechterung der Demenzsymptome [54]. Die Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind jedoch in den vorliegenden Studien eher klein. Zusätzliche randomisiert-kontrollierte Studien sind erforderlich, um genauere Trainingsempfehlungen für Demenzpatienten, die möglicherweise an zusätzlichen körperlichen Einschränkungen leiden, auszusprechen.

Weitere Informationen zu körperlichen Trainings im höheren Lebensalter und bei Demenz sind dem Beitrag von Herrn Dr. med. Ansgar Felbecker, S. 227-235 in dieser Ausgabe, zu entnehmen.

Können auch Patienten mit Multipler Sklerose von körperlichem Training profitieren?

Multiple Sklerose (MS) ist eine progressive chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche mit Demyelinisation, d.h. mit einem Abbau der Myelinscheiden der Axone (Nervenbahnen) im Gehirn einhergeht. Die ersten Symptome (häufig Seh- oder Sensibilitätsstörungen bzw. Missempfindungen) treten in der Regel zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr auf. Im Voranschreiten der Krankheit entwickeln sich zunehmend auch neurologische, kognitive und affektive Defizite, welche das alltägliche Leben der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Häufig zeigen MS-Patienten eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit, Muskelschwäche, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen sowie Lähmungserscheinungen der Extremitäten. Bei vielen der Betroffenen tritt zudem eine zunehmende physische und psychische Erschöpfbarkeit (Fatigue) auf. Im Verlauf können sich kognitive Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis bis hin zur subkortikalen Demenz manifestieren [9, 21, 22, 44, 50].

Patienten mit Multipler Sklerose sind häufig verunsichert, ob sie körperlich bzw. sportlich aktiv sein sollten oder dürfen. Gründe hierfür sind u.a. häufigere oder verstärkte sensorische und neurologische Symptome während oder kurz nach körperlicher Betätigung (häu-

fig aufgrund erhöhter Körpertemperatur) und Angst vor zunehmender Erschöpfung (Fatigue) [24]. Studien deuten jedoch darauf hin, dass diese Symptomveränderungen in den meisten Fällen vorübergehend sind (innerhalb weniger Stunden) und körperliches Training das Fatigue-Syndrom langfristig eher verbessert als verschlechtert [34, 52]. Dennoch sind Patienten mit MS häufig wesentlich weniger körperlich aktiv als gesunde Personen gleichen Alters [41, 53]. Dies kann für die Betroffenen ein erhebliches zusätzliches Risiko für Muskelschwäche, Fatigue und kognitiven Abbau mit zunehmendem Alter darstellen [5, 11, 43, 65]. Daraus ergibt sich u.a. die Frage, ob (physische oder kognitive) Defizite von MS-Patienten, die primär auf körperliche Inaktivität zurückzuführen sind, durch körperliches Training wieder verbessert werden können.

Inzwischen liegen erste Studienergebnisse über veränderte BDNF-Level bei MS-Patienten vor. Häufig wurden reduzierte Level von BDNF (oder BDNF-Isoformen) im Blut sowie in der zerebrovaskulären Flüssigkeit (CSF) detektiert, was möglicherweise mit der Neuropathologie der MS in Zusammenhang gebracht werden kann [8, 51, 55]. Ein einmaliges 30-minütiges körperliches Training (Ausdauertraining am Fahrradergometer) erhöhte jedoch die BDNF-Level im Blut von MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen gleichermaßen, was darauf hindeutet, dass auch bei MS-Patienten eine Erhöhung der Neuroplastizität durch körperliche Aktivität möglich sein kann [23, 62]. Leider liegen bis dato nur sehr wenige Studien vor, die gezielt die Auswirkungen körperlichen Trainings auf Neuroplastizität und kognitive Leistungsfähigkeit von MS-Patienten untersuchten. Bislang lag der Fokus der körperlichen Trainingsstudien insbesondere auf dem Erhalt der körperlichen Unabhängigkeit. Kräftigungs- sowie Ausdauertrainings waren mit leichten bis moderaten Verbesserungen in verschiedenen körperlichen Fitnessmaßen sowie mit unveränderter oder gar verbesserter Fatigue assoziiert [15, 16, 26, 27, 35, 57, 63]. Die Mehrzahl der Studien verwendete jedoch ein leichtes bis moderates Training für MS-Patienten mit Werten von kleiner als 7 in der Expanded Disability Status Scale (EDSS), so dass die Ergebnisse bislang nur begrenzt generalisierbar sind.

In einer strukturellen Magnetresonanztomographie (sMRT)-Studie konnte bei MS-Patienten, die häufig Schädigungen der weißen und grauen Substanz und entsprechende kognitive Defizite aufweisen, ein positiver Zusammenhang zwischen aerober Fitness (VO_2 -Peak) und Volumen der grauen Substanz in medial-frontalen und präfrontalen Arealen gezeigt werden. Höhere körperliche Fitness war demnach mit einem größeren Volumen der grauen Substanz in den betreffenden Hirnstrukturen sowie mit einer besseren Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert [47]. MS-Patienten mit einer höheren körperlichen Fitness zeigten außerdem bessere Arbeitsgedächtnisleistung und eine stärkere Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior und des rechten Gyrus frontalis medius. Wohingegen weniger aktive MS-Patienten eine

stärkere Aktivierung des anterioren zingulären Kortex (ACC) zeigten, was für eine höhere Fehleranfälligkeit bei der Durchführung kognitiver Aufgaben sprechen könnte [46]. Ein ähnlicher positiver Zusammenhang zeigte sich auch zwischen körperlicher Fitness und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit [36, 49]. Bessere körperliche Fitness war zudem mit einer stärkeren Kohärenz (Konnektivität) zwischen Hippocampus und dem postero-medialen Kortex assoziiert, was wiederum mit einer besseren relationalen Gedächtnisleistung im Zusammenhang stand [45]. Studien, die aerobes Training (Fahrradergometer) oder Klettertraining und Yoga verglichen, konnten in allen Trainingsgruppen keine Verbesserungen der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeitsleistung der MS-Patienten feststellen [42, 61]. Es zeigte sich jedoch wiederum eine Verbesserung des Fatigue-Syndroms [42]. Eine weitere Studie konnte nach achtwöchiger Physiotherapie eine Verbesserung in einem Kurztest zu Orientierung, Gedächtnis und Konzentration bei MS-Patienten zeigen [64].

Diese bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit von körperlichem Training auf die Kognition von Patienten mit Multipler Sklerose genauer zu untersuchen. Ausgehend von den vorliegenden Befun-

den von Studien mit MS-Patienten und den bisherigen Ergebnissen aus der Altersforschung ist zu vermuten, dass durch kombinierte aerobe und Kräftigungstrainings die besten Effekte erzielt werden könnten. Bisherige Richtlinien zur Gestaltung körperlicher Trainings für MS-Patienten können Tabelle 1 entnommen werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend deuten die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass körperliches Training bis ins späte Erwachsenenalter die Neuroplastizität des Gehirns positiv beeinflussen und kognitive Leistungen verbessern kann [18]. Mögliche Wirkmechanismen sind sogenannte neurotrophe und Wachstumsfaktoren wie BDNF und IGF [62]. Für Patienten mit Multipler Sklerose gibt es zunehmend mehr Forschungsbefunde, die einen positiven Effekt von körperlichem Training auf physische Variablen wie aerobe Kapazität, Muskelstärke, Gehfähigkeit und Gleichgewicht sowie auf Fatigue und allgemeine Lebensqualität zeigen [37]. Ob und inwiefern körperliches Training auch einen positiven Einfluss auf die Kognition von MS-Patienten haben kann, lässt sich aufgrund der wenigen Studien nur vermuten. Die bisherigen Befunde deuten jedoch darauf hin, dass körperliche Bewegung auch bei MS-Patienten mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen kann.

Trainingsart	Empfehlung
Kräftigungstraining	<ul style="list-style-type: none"> ■ Training an Geräten ist dem freien Training vorzuziehen (alternativ können elastische Bänder und/oder Gewichte eingesetzt werden) ■ 8–15 Wiederholungen, je 1–4 Durchgänge für 4–8 Übungen mit 2–4 Minuten Pause zwischen den Durchgängen und Übungen ■ Die Anzahl der Wiederholungen, Durchgänge und Übungen sollte langsam über mehrere Monate hinweg gesteigert werden ■ Bei mehr als 3 Trainingseinheiten pro Woche sollte das Trainingsprogramm ggf. verteilt werden ■ Große Muskelgruppen vor kleinen Muskelgruppen trainieren ■ Übungen für mehrere Gelenkgruppen vor Übungen für eine Gelenkgruppe durchführen ■ Training der unteren Extremitäten priorisieren
Ausdauertraining	<ul style="list-style-type: none"> ■ Training am Fahrrad-, Arm-Bein-, Arm-Ergometer oder am Laufband (Gehen) sowie im Wasser kann empfohlen werden ■ Laufen und Rudern wird nur für Patienten mit geringen Defiziten empfohlen ■ 2–3 Mal pro Woche, je 10–40 Minuten mit einer langsamen Steigerung über mehrere Monate hinweg ■ Anfangsintensität mit 50–70 % $\text{VO}_2\text{-max}$ (entspricht 60–80% der maximalen Herzrate) ■ Eine weitere Steigerung ist individuell möglich (Verlängerung der maximalen Trainingsdauer, Ergänzen eines zusätzlichen Trainingstags oder Training mit 90 % $\text{VO}_2\text{-max}$)
Kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 Tage Kräftigungstraining und 2 Tage Ausdauertraining pro Woche ■ Zwischen den Kraft- und Ausdauertrainings 24–48 Stunden Erholungszeit einplanen
Allgemeine Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> ■ Im Vorfeld sollte der behandelnde Arzt konsultiert werden ■ Das Training sollte vorzugsweise unter Supervision von entsprechendem Fachpersonal erfolgen ■ Der Patient/die Patientin sollte sich während des Trainings wohlfühlen

Tab. 1: Empfehlungen für die Gestaltung körperlicher Trainings für Patienten mit Multipler Sklerose (EDSS <7) basierend auf bisherigen Forschungsergebnissen nach Dalgas et al., 2008 [14].

Literatur

1. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004; 292 (12): 1447-1453.
2. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25 (17): 4217-4221.
3. Baker LD, Bayer-Carter JL, Skinner J, Montine TJ, Cholerton BA, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Postupna N, Lampe J, Craft S. High-intensity physical activity modulates diet effects on cerebrospinal amyloid- β levels in normal aging and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012; 28 (1): 137-146.
4. Barnes CA, Forster MJ, Fleshner M, Ahanotu EN, Laudenslager ML, Mazzeo RS, Maier SF, Lal H. Exercise does not modify spatial memory, brain autoimmunity, or antibody response in aged F-344 rats. *Neurobiol Aging* 1991; 12 (1): 47-53.
5. Berlin AA, Kop WJ, Deuster PA. Depressive mood symptoms and fatigue after exercise withdrawal: the potential role of decreased fitness. *Psychosom Med* 2006; 68 (2): 224-230.
6. Carro E, Nuñez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000; 20 (8): 2926-2933.
7. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001; 21 (15): 5678-5684.
8. Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 269 (1-2): 85-91.
9. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7 (12): 1139-1151.
10. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14 (2): 125-130.

11. Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29 (2): 187-190.
12. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30 (9): 464-472.
13. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25 (6): 295-301.
14. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler* 2008; 14: 35-53.
15. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73 (18): 1478-1484.
16. DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85 (2): 290-297.
17. Elbert T, Rockstroh B. Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist* 2004; 10 (2): 129-141.
18. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012; 18 (1): 82-97.
19. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Maitley E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PNAS* 2011; 108 (7): 3017-3022.
20. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 2004; 124 (1): 71-79.
21. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354 (9): 942-955.
22. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20 (3): 278-285.
23. Gold SM, Schulz K-H, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, Reer R, Braumann K-M, Heesen C. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol* 2003; 138 (1-2): 99-105.
24. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129 (1): 1-8.
25. 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.
26. Killeff J, Ashburn A. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2005; 19 (2): 165-169.
27. Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler* 2012; 18 (9): 1215-1228.
28. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 2010; 40 (9): 765-801.
29. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007; 11 (8): 342-348.
30. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144 (2): 73-81.
31. Lautenschlager NT, Almeida OP. Physical activity and cognition in old age. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19 (2): 190-193.
32. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (9): 1027-1037.
33. Li S-C. Biocultural orchestration of developmental plasticity across levels: the interplay of biology and culture in shaping the mind and behavior across the life span. *Psychol Bull* 2003; 129 (2): 171-194.
34. McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, Cooke G. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clin Rehabil* 2008; 22(3):206-214.
35. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8 (2): 161-168.
36. Motl RW, Gappmaier E, Nelson K, Benedict RHB. Physical activity and cognitive function in multiple sclerosis. *J Sport Exerc Psychol* 2011; 33 (5): 734-741.
37. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8 (9): 487-497.
38. Murer MG, Boissiere F, Yan Q, Hunot S, Villares J, Fauchoux B, Agid Y, Hirsch E, Raisman-Vozari R. An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1999; 88 (4): 1015-1032.
39. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001; 63 (1): 71-124.
40. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373 (6510): 109.
41. Ng A V, Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29 (4): 517-523.
42. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, Lawrence J, Mass M. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62 (11): 2058-2064.
43. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16 (Suppl 1): 3-63.
44. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58 (6): 840-846.
45. 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 (6): 986-997.
46. Prakash RS, Snook EM, Erickson KI, Colcombe SJ, Voss MW, Motl RW, Kramer AF. Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 34 (3): 1238-1244.
47. Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 2010; 1341: 41-51.
48. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 2009; 94 (10): 1062-1069.

49. Sandroff BM, Motl RW. Fitness and cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis: a cross-sectional investigation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34 (10): 1041-1052.
50. Sandroff BM, Sosnoff JJ, Motl RW. Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 328 (1-2): 70-76.
51. Sarchielli P, Greco L, Stipa A, Floridi A, Gallai V. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002; 132 (1-2): 180-188.
52. Smith RM, Adeney-Steel M, Fulcher G, Longley WA. Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87 (5): 723-727.
53. Stuifbergen AK. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1997; 29 (4): 238-243.
54. Thurm F, Scharpf A, Liebermann N, Kolassa S, Elbert T, Lichtenberg D, Woll A, Kolassa I-T. Improvement of cognitive function after physical movement training in institutionalized very frail older adults with dementia. *Gero Psych* 2011; 24 (4): 197-208.
55. Tongiorgi E, Sartori A, Baj G, Bratina A, Di Cola F, Zorzon M, Pizzolato G. Altered serum content of brain-derived neurotrophic factor isoforms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012; 320 (1-2): 161-165.
56. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21 (5): 1628-1634.
57. Van den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H, Sackley CM. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (4): 531-533.
58. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2 (3): 266-270.
59. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005; 25 (38): 8680-8685.
60. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004; 20 (10): 2580-2590.
61. Velikonja O, Curić K, Ozura A, Jazbec SS. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112 (7): 597-601.
62. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health – implications for multiple sclerosis: Part 1 – neuronal growth factors. *Sports Med* 2008; 38 (2): 91-100.
63. White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, Vandenborne K. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10 (6): 668-674.
64. Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP, Morgan A. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (2): 174-179.
65. Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, Vittinghoff E, Simonsick EM, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rubin SM, Ayonayon HN, Harris TB. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology* 2009; 72 (23): 2029-2035.
66. Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl 7): 119-132.

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse

Dr. Franka Thurm
 Technische Universität Dresden
 Professur für Entwicklungspsychologie und Neurowissenschaft
 der Lebensspanne
 01062 Dresden
 E-Mail: franka.thurm@tu-dresden.de