

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
der Deutschen Sporthochschule Köln  
Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

**Über den Zusammenhang zwischen  
kardiovaskulärer Fitness, neurokognitiven  
Funktionen und Affekt bei Diabetes mellitus-Typ 2  
Patienten mittleren Lebensalters**

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

vorgelegt von  
Daniel Julian Acero Moreno  
aus Bogota, Kolumbien

promoviert am 03.06.2022

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit im Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft der Deutschen Sporthochschule Köln (Leiter: Professor Dr. Sportwiss. Heiko K.Strüder) ermittelt. Die Experimente, sowie psychologischen und kognitiven Tests wurden von Frau Dr. med. Veronika Wahrmann unter Anleitung von Frau Dr. Sandra Rojas im Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft sowie im Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin (Leiter Professor Dr. med. Wilhelm Bloch) der Deutschen Sporthochschule Köln durchgeführt. Die Ergebnisse der Experimente, sowie der psychologischen und kognitiven Tests wurden von mir ausgewertet. Die Datenanalyse wurde von mir persönlich geplant und die statistische Auswertung eigenständig von mir durchgeführt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.11. 2021

Unterschrift: .....

## **Danksagung**

An allererster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch für die wissenschaftliche Betreuung sowie für die Übernahme als Doktorvater für die vorliegende Dissertation bedanken. Ohne seine Hilfe und die wichtigen Anregungen hätte ich diese Promotion nicht beenden können.

Mein besonderer Dank gilt dem mittlerweile leider verstorbenen Herrn Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h. c. mult. Wildor Hollmann für die Ehre, die mir durch die Aufnahme als seinen letzten Doktoranden zuteilwurde. Bis zum letzten Moment war er ein Vorbild, setzte Maßstäbe für wissenschaftliche Exzellenz und hinterließ ein Lebenswerk, das bis heute inspiriert.

Des Weiteren danke ich ganz besonders Frau PD. Dr. med. Dr. Sportwiss. Sandra Rojas Vega sowohl für die Überlassung des Themas als auch für ihre ständige Unterstützung. Ich danke ihr sehr, dass sie an mich geglaubt hat.

Zuletzt möchte ich meiner geliebten Frau und meinen Kindern danken, ohne deren Motivation, Geduld und Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2. EINLEITUNG</b>  | <b>12</b> |
| <b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>   | <b>15</b> |
| 3.1. Studiendaten   | 15        |
| 3.2. Studienpopulation  | 15        |
| 3.3. Ethik  | 17        |
| 3.4. Studiendurchführung  | 18        |
| 3.5. Analytische Methoden und Apparatur                                     | 23        |
| 3.5.1. Fahrradspiroergometrie   | 23        |
| 3.5.2. Elektrokardiogramm (EKG)   | 24        |
| 3.5.3. Blutdruck- und Herzfrequenzmessung                                   | 24        |
| 3.5.4. Venöse Blutentnahme und Blutanalyse                                  | 24        |
| 3.6. Relevante leistungsphysiologische Parameter und biochemische Parameter | 25        |
| 3.6.1. Peak der Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ peak)                     | 25        |
| 3.6.2. Laktatmessung  | 25        |
| 3.6.3. HbA <sub>1c</sub>  | 26        |
| 3.6.4. GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire                         | 26        |
| 3.7. Kognitive und affektive Tests  | 27        |
| 3.7.1. VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest)                         | 27        |
| 3.7.2. Der State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI)                             | 30        |
| 3.7.3. PANAS (Positive and Negative Affect Schedule)                        | 31        |
| 3.7.4. BDI (Beck- Depressions-Inventar)                                     | 32        |
| 3.8. Statistische Datenüberprüfung und -darstellung                         | 33        |
| <b>4. ERGEBNISSE</b>  | <b>34</b> |
| 4.1. Anthropometrische Daten  | 35        |
| 4.2. Komorbidität   | 35        |

|               |  |           |
|---------------|--|-----------|
| <b>4.3.</b>   | <b>Kardiopulmonaler Belastungstest</b>                                     | <b>36</b> |
| <b>4.4.</b>   | <b>Glukosekonzentration und HbA<sub>1c</sub>-Werte</b>                     | <b>39</b> |
| <b>4.5.</b>   | <b>Ergebnisse der anamnestisch erfassten körperlichen Aktivität (GPAQ)</b> | <b>39</b> |
| <b>4.6.</b>   | <b>Ergebnisse der affektiv-emotionalen Testbatterie</b>                    | <b>40</b> |
| <b>4.7.</b>   | <b>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)</b>                        | <b>41</b> |
| <b>4.7.1.</b> | <b>Pearson-Korrelation im Gesamtkollektiv</b>                              | <b>43</b> |
| <b>4.7.2.</b> | <b>Pearson-Korrelation bei T2DM-Probanden</b>                              | <b>44</b> |
| <b>4.7.3.</b> | <b>VLMT und Alter</b>  | <b>47</b> |
| <b>5.</b>     | <b>DISKUSSION</b>  | <b>48</b> |
| <b>5.1.</b>   | <b>Auswirkung körperlicher Aktivität auf Kognition</b>                     | <b>48</b> |
| <b>5.2.</b>   | <b>Alter, Diabetes und Kognition</b>                                       | <b>54</b> |
| <b>5.3.</b>   | <b>Fitness, T2DM und Gedächtnisfunktion</b>                                | <b>55</b> |
| <b>5.4.</b>   | <b>Glukosestoffwechsel, Ausdauer und Gedächtnisfunktion</b>                | <b>59</b> |
| <b>5.5.</b>   | <b>T2DM, Fitness und Affekt</b>  | <b>60</b> |
| <b>6.</b>     | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>  | <b>64</b> |
| <b>7.</b>     | <b>ANHANG</b>  | <b>72</b> |
| <b>7.1.</b>   | <b>Abbildungsverzeichnis</b>   | <b>72</b> |
| <b>7.2.</b>   | <b>Tabellenverzeichnis</b>   | <b>73</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                     |  |
|---------------------|--|
| ADA:                | American Diabetes Association  |
| ANOVA:              | Analysis of Variance   |
| ANS:                | anaerobe Schwelle  |
| AV-Block:           | atrioventrikulärer Block   |
| AVLT:               | Auditory Verbal Learning Test  |
| BHS:                | Blut-Hirn-Schranke   |
| BDI:                | Beck-Depressions-Inventar  |
| BDNF:               | Brain Derived Neurotrophic Factor                                      |
| BMI:                | Body Mass Index  |
| BU:                 | Bauchumfang  |
| BZ:                 | Blutzucker   |
| CODEX:              | Cognition-Diabetes-Exercise-Studie                                     |
| COPD:               | chronische obstruktive Lungenerkrankung                                |
| DCCT-Studie:        | Diabetes Control and Complication Trial                                |
| DD:                 | Diabetes Distress  |
| Dg:                 | Durchgang  |
| DM:                 | Diabetes mellitus  |
| DMN:                | Default Mode Network   |
| EKG:                | Elektrokardiogramm   |
| ESC:                | European Society of Cardiology   |
| ESH:                | European Society of Hypertension                                       |
| fMRT:               | funktionale Magnetresonanztomographie                                  |
| GPAQ:               | Global Physical Activity Questionnaire                                 |
| GS:                 | Graue Substanz   |
| HbA <sub>1c</sub> : | Hämoglobin A <sub>1c</sub>   |
| HF:                 | Herzfrequenz   |
| HHAA:               | Hypothalamo-Hypophysäre-Adrenale-Achse                                 |
| IDF:                | Internationale Diabetes Föderation                                     |
| IGF-1:              | Insulin-like Growth Factor-1   |
| IFCC:               | International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine |
| KG:                 | Kontrollgruppe   |
| KZG:                | Kurzzeitgedächtnis   |
| La:                 | Laktat   |
| LZG:                | Langzeitpotenzierung   |
| MDD:                | Major Depressive Disorder  |
| MET:                | Metabolic Equivalent of Task   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| ml:                | Milliliter                             |
| mmHg:              | Millimeter Quecksilber                 |
| mmol/l:            | Millimol pro Liter                     |
| NA:                | negative Affektivität                  |
| PA:                | positive Affektivität                  |
| PANAS:             | Positive and Negative Affect Schedule  |
| PFC:               | präfrontaler Cortex                    |
| PR:                | Perzentil-Rang                         |
| RPE:               | Ratings of Perceived Exertion          |
| RR:                | Blutdruck                              |
| SA-Block:          | Sinuatraler Block                      |
| STAI:              | State-Trait-Angst-Inventar             |
| STAI-X1:           | State-Trait-Angst-Inventar, State-Form |
| STAI-X2:           | State-Trait-Angst-Inventar, Trait-Form |
| SVZ:               | subventrikuläre Zone                   |
| T1DM:              | Typ-1-Diabetes mellitus                |
| T2DM:              | Typ-2-Diabetes mellitus                |
| T2DMHF:            | Typ-2-Diabetes mellitus high fitness   |
| T2DMLF:            | Typ-2-Diabetes mellitus low fitness    |
| TMT:               | Trail Making Test                      |
| TNF:               | Tumor Necrosis Factor                  |
| UT1/UT2:           | Untersuchungstag 1 und 2               |
| VLMT:              | Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest  |
| $\dot{V}O_2La$ :   | Sauerstoffaufnahme bei 4mmol/L Lactat  |
| W:                 | Wiedererkennensleistung                |
| W-F:               | korrigierte Wiedererkennensleistung    |
| $\dot{V}O_2max$ :  | maximale Sauerstoffaufnahmeleistung    |
| $\dot{V}O_2peak$ : | Peak der Sauerstoffaufnahme            |
| WHO:               | World Health Organization              |
| ZNS:               | Zentrales Nervensystem                 |

## 1. Zusammenfassung

Diese Arbeit sollte den Zusammenhang zwischen kardiopulmonaler Fitness und Kognition sowie Affekt bei Typ-2-Diabetikern genauer untersuchen. Es stellten sich für die Experimente, die im Rahmen der Studie CODEX durchgeführt wurden, insgesamt 73 Probanden zur Verfügung. Diese 73 Probanden waren im Alter von 40 bis 70 Jahren. Die Diabetikergruppe bestand aus 14 weiblichen und 32 männlichen Probanden, die Kontrollgruppe aus 15 weiblichen und 12 männlichen Probanden.

Alle partizipierenden Probanden erhielten bei Teilnahme eine Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, eine Blutuntersuchung auf Glukose und HbA<sub>1c</sub>, EKG in Ruhe und Spiroergometrie mit Laktatdiagnostik auf dem Fahrradergometer. Es wurde mittels VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) die kognitive Funktion, im Speziellen die Gedächtnisleistung geprüft. Zusätzlich wurde die Bestimmung der affektiven Funktionen mittels psychologischer Fragebögen wie PANAS, STAI und BDI durchgeführt.

Am Untersuchungstag 1 wurde der kardiopulmonale Leistungstest am Fahrradergometer nach dem WHO-Schema durchgeführt mit der Bestimmung der Laktatleistungskurve und der respiratorischen Gasanalyse. Zuvor erfolgte eine venöse Blutprobe im Ruhezustand zur Bestimmung des Glukosestoffwechsels (Glukose und HbA<sub>1c</sub>). Zusätzlich flossen die belastungsspezifischen Parameter Blutdruck, Herzfrequenz und das subjektive Belastungsempfinden nach Borg (1974) in die Ergebnisse der Untersuchung ein. Am zweiten Untersuchungstag wurde der kognitive Zustand mittels VLMT untersucht. Des Weiteren wurde am zweiten Untersuchungstag der affektive Zustand mittels einer psychologischen Testbatterie untersucht, sowie der GPAQ-Fragebogen zur Erfassung der subjektiv eingeschätzten körperlichen Aktivität erhoben.

Anhand der Ergebnisse der Spiroergometrie erfolgte eine Randomisierung der Diabetikergruppe in eine trainierte und weniger trainierte Gruppe nach dem Fitnessindikator Leistung bei der Laktatschwelle (4mmol/L Schwelle bzw.  $\dot{V}O_{2La}$  mmol/L) für die jeweiligen Geschlechtergruppen. Hieraus entstand eine gemischt weibliche und männliche T2DMLF-Gruppe (T2DM low Fitness) sowie eine gemischt weibliche und männliche T2DMHF-Gruppe (T2DM high Fitness). Die Probanden ohne Diabetes stellten die Kontrollgruppe dar.

Die wesentlichen Befunde aus dem Vergleich der 3 Gruppen (T2DMLF, T2DMHF, Kontrolle) sind folgende:

1. Im Gesamtkollektiv der Studie wurden positive Korrelationen zwischen  $\dot{V}O_{2peak}$  und Prozentrang ( $p = 0,048$ ) bzw. T-Wert ( $p = 0,021$ ) für die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis beim VLMT gefunden.
2. In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Langzeitkomponenten des Gedächtnisses (Konsolidierung, Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und Wiedererkennensleistung) zwischen T2DMHF-Patienten und T2DMLF-Patienten gezeigt werden ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,048$ ,  $p = 0,02$ ). Diabetiker mit einer hohen körperlichen Leistungsfähigkeit hatten im Gedächtnistest eine bessere Leistung als Diabetiker mit niedriger Fitness und als die Kontrollpersonen.
3. Generell zeigten die Ergebnisse eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter des Gesamtkollektivs und der Konsolidierung (T-Wert Dg5 – Dg7,  $p = 0,01$ ; Prozentrang Dg5 – Dg7,  $p = 0,02$ ) und eine hochsignifikante negative Korrelation mit dem Prozentrang ( $p = 0,004$ ) der Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (PR Dg7). Bei T2DM-Probanden war die hochsignifikante negative Korrelation zwischen Alter und der Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (PR Dg7) deutlich ausgeprägter ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich gab es hochsignifikante negative Korrelationen bei der Lernleistung (PR  $\Sigma$ Dg 1-Dg 5,  $p < 0,01$ ) und der Wiedererkennung (PR WF,  $p < 0,001$ ; T- Wert WF  $p < 0,001$ ), die die Rolle von Typ-2-Diabetes mellitus als bestimmenden Faktor bei Gedächtnisstörungen belegen.
4. Die Werte der selbst berichteten körperlichen Aktivität GPAQ korrelierten hochsignifikant mit dem Fitnesszustand im T2DM-Kollektiv ( $p = 0,009$ ).
5. Die hier vorgelegte Studie zeigte bei den körperlich untrainierten Patienten (T2DMLF) signifikant höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte als bei den trainierten Patienten (T2DMHF) ( $p < 0,01$ ). Die T2DMLF-Gruppe erzielt wie oben beschrieben schlechtere VLMT-Ergebnisse. Der Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub>-Wert, körperlicher Fitness und Gedächtnisleistung wird damit bestätigt.
6. Es gab in den untersuchten Gruppen keine signifikativen Unterschiede bezüglich der Prävalenz von Angststörung und depressiver Symptomatik.

Aus den Befunden wird geschlossen, dass körperliche Aktivität kognitive Funktionen beeinflusst. Die Ergebnisse zeigen, dass bei T2DM-Patienten regelmäßige körperliche Aktivität eine Präventionsmaßnahme gegen durch die Erkrankung verursachte Gedächtnisstörungen sein kann. Unter Berücksichtigung der Erkenntnis, dass sich Gedächtnisfunktionen im Wesentlichen im Hippocampus abspielen, könnte in dieser Hirnregion bei untrainierten Typ-2-Diabetikern eine strukturelle Schädigung und Minderperfusion vorliegen. Mittels bildgebender Untersuchungen, wie MRT könnten diese strukturellen Veränderungen (Volumenabnahme oder Zunahme mesialer Hirnareale)

analysiert werden und mit trainierten Typ-2-Diabetikern verglichen werden. Auf Grundlage bisheriger Studien, kann davon ausgegangen werden, dass es bei wiederholter mäßiger körperlicher Aktivität zu einer repetitiven Ausschüttung von Neurotrophinen wie z.B. BDNF kommt, welche neuro-angioplastische Effekte im Hippocampus bewirken, die eine zentrale Rolle in der Modulierung der Gedächtnisfunktionen spielen. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass der GPAQ-Fragebogen als anamnestisches Instrument bei Typ-2-Diabetikern in der täglichen medizinischen Routine angewendet werden kann, um die körperliche Aktivität einzuschätzen und um dann einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung vorzubeugen.

## 2. Einleitung

Diabetes mellitus (DM) ist eine durch chronische Hyperglykämie gekennzeichnete Erkrankung, die auf eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder beides zurückzuführen ist. Nach Klassifikation der World Health Organization (WHO) und der American Diabetes Association (ADA) werden vier Diabetesformen unterschieden: Typ-1-Diabetes (T1DM), Typ-2-Diabetes (T2DM), Diabetes-Sonderformen, sowie der Gestationsdiabetes. Beim T1DM handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit, bei der die  $\beta$ -Zellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse zerstört werden. Es kommt zu einem absoluten Mangel an Insulin. Auf T1DM und die anderen selteneren Diabetesformen, die eine sehr unterschiedliche Genese haben, und auf den Gestationsdiabetes wird in dieser Dissertation nicht weiter eingegangen.

Der T2DM stellt ca. 90% aller Diabeteserkrankungen dar <sup>1</sup>. T2DM kann durch eine Insulinresistenz, eine verminderte Glukoseaufnahme in der Zellmembran, eine gesteigerte Lipolyse, eine Freisetzung von Inflammationsmediatoren und im späteren Krankheitsverlauf durch eine Glukoneogenese erklärt werden. Die Mehrzahl der Erkrankungen des T2DM entwickeln sich auf dem Boden eines metabolischen Syndroms (=Wohlstandssyndrom), wobei etwa 80 % der Betroffenen übergewichtig sind. Darüber hinaus wurde eine starke genetische Komponente identifiziert <sup>2</sup>. Überernährung mit Adipositas und Bewegungsmangel sind die entscheidenden Manifestationsfaktoren des T2DM <sup>1</sup>.

Weltweit ist DM eine der relevantesten Krankheiten für das öffentliche Gesundheitswesen, da sie eine der häufigsten nicht übertragbaren Krankheiten ist und zahlreiche schwere chronische Komplikationen mit sich bringt. Im Jahr 2019 waren laut der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) weltweit etwa 463 Millionen Menschen zwischen 20 und 79 Jahren an DM erkrankt. Für das Jahr 2045 wird schätzungsweise die DM Prävalenz auf 700 Millionen steigen <sup>3</sup>. Dabei ist die Proportion der Menschen mit T2DM besonders ansteigend.

Mehrere Studien haben epidemiologische und neurobiologische Zusammenhänge zwischen Stimmungsstörungen, neurokognitiven Defiziten und T2DM gezeigt <sup>4-12</sup>. Die kognitiven Störungen können ein unterschiedliches Ausmaß haben und reichen von leichten Störungen, wie z.B. Gedächtnisverlust oder Lernschwierigkeiten, bis hin zum Vollbild einer Demenz. Durch aktuellere Studien konnte insbesondere der Zusammenhang zwischen T2DM und Gedächtnisstörungen beobachtet werden <sup>11,13,14</sup>.

Darüber hinaus wird geschätzt, dass die Prävalenz von Depressionen bei Diabetikern dreimal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung <sup>15,16</sup>. T2DM und Depression treten zusammen mindestens doppelt so häufig auf, wie es der Zufall vermuten lässt <sup>4</sup>, und ca. ein Viertel der T2DM-Patienten ist von depressiven Symptomen betroffen <sup>6</sup>.

Nachweislich führt die andauernde Hyperglykämie zu oxidativem Stress und dadurch zu zellulären und vaskulären Schäden, welche letztlich zur Apoptose/Neurodegeneration und folglich zu Hirnatrophie und kognitiven Dysfunktionen führen. Diese Befunde unterstützen die Annahme, dass T2DM ein Modell für chronischen metabolischen Stress darstellt. Metabolischer Dauerstress ist mit einem Anstieg der Reaktivität der hypothalamo-hypophysär-adrenalen-Achse (HHAA) verbunden und mit einer chronischen Überproduktion von Kortisol. Der chronische Anstieg der basalen Kortisolkonzentration induziert morphophysiologische Veränderungen in der Amygdala und im Hippocampus, die als mögliche Mechanismen der kognitiven<sup>16-18</sup> und affektiven Störungen bei T2DM-Patienten diskutiert werden<sup>6,17,19</sup>. Auch wird die chronische Entzündung als Ursache von Neurodegeneration bei Diabetikern diskutiert. Im Gehirn wurden Interaktionen zwischen peripherer und zentraler Entzündung beobachtet. Eine altersbedingte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) kann zur Infiltration von Immunzellen in das Gehirn führen, was zu einer Verschlimmerung der zentralen Entzündung führt. Dieser auch als Neuroinflammation bezeichnete Status, der sich als eine wichtige Ursache kognitiver Dysfunktionen herausgestellt hat, könnte einen zentralen Mechanismus für altersbedingte Beschwerden darstellen. Die adulte Neurogenese, die neuronale Plastizität bereitstellt<sup>20</sup>, ist besonders im Gehirn eines T2DM-Patienten beeinträchtigt<sup>21</sup>. Normalerweise wird Insulin durch ein sättigbares Transportsystem in das ZNS eingebracht und stimuliert die Neuroplastizität. Bei T2DM-Patienten hingegen ist durch die veränderte Insulinresistenz dieser Vorgang gestört und trägt somit zur Entwicklung einer diabetischen Enzephalopathie bei<sup>17</sup>.

Es ist anzunehmen, dass regelmäßige sportliche Aktivität den Krankheitsverlauf bzw. die Komorbidität des T2DM verzögern kann, da bei körperlicher Betätigung der hohe Glukosespiegel abgebaut und dadurch die Quelle der freien Radikale reduziert werden kann. Außerdem erhöht körperliche Aktivität die antioxidative Kapazität<sup>22</sup>. Ebenso ist regelmäßige körperliche Bewegung mit vielfältigen positiven Einflüssen auf kognitiv-emotionaler Ebene verbunden<sup>23</sup>. In diesem Kontext könnte körperliche Aktivität durch die Förderung des Stressabbaus, der Reduzierung der Insulinresistenz und der verringerten Blutzuckerspiegel ein wichtiges Element in der Prävention und Therapie von neurodegenerativen Störungen bei Diabetikern darstellen. So wurden auch modulierende Einflüsse von Ausdauertraining auf Affektverarbeitung und antidepressive Effekte bei Patienten mit Major Depressionen (MD) beschrieben<sup>24 25 26</sup>.

Die Wirkmechanismen von Ausdauersport auf das ZNS von Diabetikern sind nur zum Teil erforscht. Aufgrund des bisherigen Forschungsstands werden im Rahmen dieser Dissertation folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Sportaktive Diabetiker zeigen im Vergleich zu inaktiven Diabetikern einen besseren Glukosestoffwechsel (niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Werte).
2. Diabetiker weisen eine höhere Angstsymptomatik gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe auf.
3. Regelmäßige Ausdauerbelastungen bei sportaktiven Diabetikern führen zu verbesserten Fitnessparametern, die mit besserer Gedächtnisleistung und mit weniger Angst- und Depressionssymptomatik korrelieren.
4. Nicht-sporttreibende Typ-2-Diabetiker zeigen unabhängig von einer medikamentösen Diabetes-Behandlung höhere Scores in affektiven Tests als sporttreibende Diabetiker und haben damit mehr Angstsymptomatik bzw. Depressionen.
5. Durch regelmäßige körperliche Aktivität unterscheiden sich Diabetiker nicht von einer gesunden, inaktiven Kontrollgruppe in Bezug auf ihre Kognitivleistungen (exekutive Funktion).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Studiendaten

Die in diesem Abschnitt genannten Angaben zur genauen Durchführung der Studie entstammen dem Studienprotokoll der CODEX (Cognition/ Diabetes/ Exercise) - Studie.

#### 3.2. Studienpopulation

Für die Querschnitts-Studie CODEX wurden als Probanden Typ-2-Diabetiker und gesunde Kontrollpersonen ausgewählt, welche durch Zeitungsannoncen und Vorträge bei Tagungen geworben wurden. Die Diabetiker stammten anteilmäßig aus der Sportgruppe für Diabetiker (Diabetes Programm Deutschland), aus verschiedenen Diabetes-Schwerpunktpraxen, sowie aus dem Kardio-Diabeteszentrums des St. Antonius Krankenhauses Köln-Bayenthal.

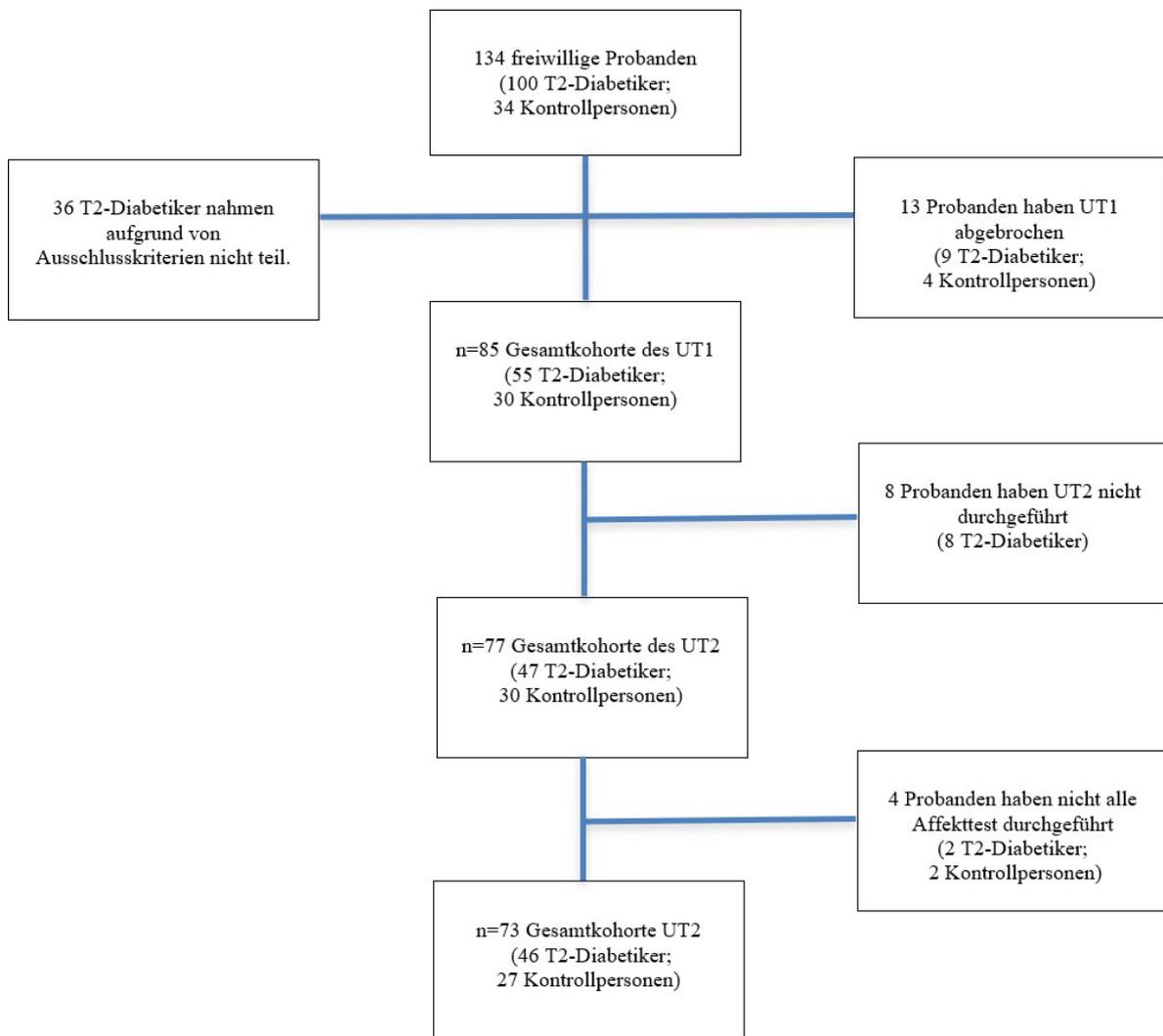


Abbildung 1. Darstellung der Gesamtkohorte am UT1 und UT2.

Die Studie wurde im Zeitraum zwischen 08.01.2015 und 30.10.2016 durchgeführt und es wurden zunächst 134 Probanden (100 Typ-2-Diabetiker; 34 gesunde Kontrollpersonen) eingeschlossen. Aufgrund verschiedener Ausschlusskriterien bzw. Kontraindikationen (s.u.) konnten 36 Probanden mit T2DM nicht eingeschlossen werden. 13 weitere Probanden haben die kognitive Testreihe nicht komplett durchgeführt und wurden somit ebenfalls ausgeschlossen. Acht weitere Probanden fielen im Verlauf durch Krankheit aus und vier Probanden haben nicht alle affektiven Tests durchgeführt. Somit standen für die statistische Untersuchung dieser Dissertation nur noch die Daten von 73 Probanden zur Verfügung (s. Abbildung 1).

Diese 73 Probanden waren im Alter zwischen 40 und 70 Jahren. Die Diabetikergruppe bestand aus 14 weiblichen und aus 32 männlichen Probanden, die Kontrollgruppe aus 15 weiblichen und 12 männlichen Probanden.

Tabelle 1 fasst die anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs zusammen.

**Tabelle 1.** Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs.

| <b>Gruppe</b> | <b>Alter<br/>(Jahre)</b> | <b>Körpergröße<br/>(cm)</b> | <b>Gewicht<br/>(kg)</b> | <b>BMI</b> | <b>Bauchumfang</b> |
|---------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------|--------------------|
| T2DM          | 57,9 ±7,0                | 175,5 ±8,9                  | 95,2 ±18,6              | 30,8 ±5,3  | 105,7 ±15,0        |
| Kontrolle     | 53,6 ±6,9                | 176,1 ±10,0                 | 84,0 ±15,5              | 26,9 ±3,5  | 97,1 ±9,3          |

In der Tabelle 2 sind alle Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt.

**Tabelle 2.** Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CODEX.

| <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   |
|--|--|
| <b>Allgemein</b>   |  |
| 1. Alter: 40-70 J<br>2. Männer & Frauen<br>3. Diabeteserkrankung Typ-2 (Untersuchungsgruppe)<br>4. Keine Diabeteserkrankung (Kontrollgruppe) |  |
| <b>Kognition</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fähigkeit neuropsychologische Tests zu verstehen</li> <li>- Rechtshändigkeit</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demenz</li> <li>- andere klinische Faktoren, die die Kognitionsleistung beeinträchtigen können:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Depression &amp; psychische Störungen</li> <li>2. Neurologische Erkrankungen (z.B. Schädel-Hirn-Trauma)</li> <li>3. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit</li> </ol> </li> </ul> |

| Spiroergometrie   |  |
|---|--|
| keine orthopädischen Kontraindikationen für körperliche Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer | <p><b>Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems mit erheblicher Beeinträchtigung des kardiopulmonalen Systems</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere Herzinsuffizienz bei Vitien, Kardiomyopathien</li> <li>- Maligne ventrikuläre Arrhythmien</li> <li>- Floride Thrombose</li> <li>- Maligner Hochdruck</li> <li>- Schwere pulmonale Hypertonie</li> <li>- Aortenstenose</li> <li>- Embolie oder akuter Lungeninfarkt</li> <li>- Myokarditis, Perikarditis</li> <li>- Angeborene und erworbene Vitien</li> <li>- Vitien mit Synkopen</li> <li>- Frühphase nach akutem Myokardinfarkt</li> <li>- Ausgeprägter Bluthochdruck in Ruhe: systolisch &gt;200mmHg bzw. diastolisch &gt;110mmHg</li> <li>- AV-Block II. und III. Grades</li> <li>- Linksschenkelblock</li> <li>- Komplexe ventrikuläre Arrhythmien (bei früherer Belastung oder im Langzeit-EKG</li> <li>- Thrombose oder Gerinnungsstörungen</li> <li>- Aneurysma</li> <li>- Apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke vor Aufnahme in das Untersuchungsprojekt</li> </ul> <p><b>Erkrankungen anderer Organsysteme (akute Pneumonie, Cholezystitis)</b></p> <p><i>Ergometrie unter klinischen Bedingungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nephropathien</li> <li>- Retinopathie</li> <li>- Neurodegenerative Erkrankungen</li> <li>- Dekompensierter Diabetes, entgleiste Hypothyreose/ Hyperthyreose</li> <li>- Akute Infektionserkrankungen</li> <li>- Schwangerschaft</li> </ul> |
| <b>Einverständniserklärung</b>  |  |
| Fähigkeit die Studienvorhaben, Indikationen/Kontraindikationen zu verstehen                             | Unfähigkeit für Einverständniserklärung  |

### 3.3. Ethik

Vor Durchführung der Untersuchungsreihe wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln gestellt und genehmigt. Den Probanden wurde vorab eine Einverständniserklärung zur Unterschrift bereitgestellt und sie wurden über Ein- und Ausschlusskriterien, Ablauf und Dauer der Studie, wie auch über mögliche Risiken ausführlich in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt.

### 3.4. Studiendurchführung

Alle partizipierenden Probanden erhielten bei Teilnahme eine qualifizierende Gesundheitsuntersuchung mit Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung, eine Blutuntersuchung sowie Ruhe- und Belastungs-EKG (Spiroergometrie mit Laktatdiagnostik auf dem Fahrradergometer). Es wurde mittels VLMT-Test die kognitive Funktion und im Speziellen die Gedächtnisleistung geprüft. Zusätzlich wurde die Bestimmung der affektiven Funktionen mittels psychologischer Untersuchungen wie PANAS, STAI und BDI durchgeführt.

Die Studie gliederte sich in drei Testreihen (T0-3), die an insgesamt zwei Untersuchungstagen (UT1-2) stattfanden. Jeder Proband absolvierte insgesamt folgende Testreihen (s. Tabelle 3): Informationsveranstaltung (T0), Arztgespräch (T1), sportmedizinische Untersuchung (T2), psychologisch-kognitive Untersuchung (T3). Testreihe 1 und 2 fanden am ersten Untersuchungstag (UT1) statt. Die neurokognitive und affektive Untersuchung (T3) fand am zweiten Untersuchungstag (UT2) statt.

**Tabelle 3.** Studienplan. Dargestellt sind die Untersuchungsprotokolle und Testreihen (T0-3) der zwei unterschiedlichen Studientage (UT1=Untersuchungstag 1; UT2 = Untersuchungstag 2).

|                                       | T0 | T1<br>Arztgespräch<br>UT1 | T2<br>Sportmedizin<br>UT1 | T3<br>Psychologie/<br>Kognition<br>UT2 |
|---------------------------------------|----|---------------------------|---------------------------|--|
| Informationsveranstaltung             | x  |                           |                           |  |
| <b>Anamnese</b>                       |    |                           |                           |  |
| Aufklärung Ausschlusskriterien        |    | x                         |                           |  |
| körperliche Untersuchung              |    | x                         |                           |  |
| Blutlaboruntersuchung                 |    | x                         |                           |  |
| Blutzuckermessung                     |    | x                         |                           |  |
| Einverständniserklärung               |    | x                         |                           |  |
| <b>sportmedizinische Untersuchung</b> |    |                           |                           |  |
| Ruhe-EKG                              |    |                           | x                         |  |
| Belastungs-EKG                        |    |                           | x                         |  |
| Laktatleistungskurve                  |    |                           | x                         |  |
| Spirometrie                           |    |                           | x                         |  |
| Blutlaboruntersuchung                 |    |                           | x                         |  |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <b>Kognition</b>  |  |  |  |   |
| Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)              |  |  |  | x |
| <b>Affektive Tests</b>                                    |  |  |  |   |
| Deutschsprachiges State-Trait Angst Inventar (STAI-X1/X2) |  |  |  | x |
| Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)             |  |  |  | x |
| Beck-Depressions-Inventar (BDI)                           |  |  |  | x |

Die Methoden für die Bestimmung der einzelnen Parameter der Studie werden in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4.** Methoden zur Bestimmung der einzelnen Parameter.

| Zielgröße                | Methode  | Parameter  |
|--------------------------|--|--|
| Kardiopulmonale Leistung | Fahrradspiroergometrie nach dem WHO-Schema<br><br>Laktatleistungskurve | Herzfrequenz (HF) [bpm/min] Blutdruck (RR) [mmHg]<br><br>Sauerstoffaufnahme bei 4 mmol/L Laktat ( $\dot{V}O_2La$ ) [ml/min], ( $\dot{V}O_2La/kgKG$ ) [ml/kg/min]<br><br>Peak der Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) [ml/kg/min]<br><br>Laktat (La) [mmol/L] |
| Kognition                | VLMT-Test (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest)                      | Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses, des Arbeitsspeichers und des Langzeitgedächtnisses  |
| Affektivität             | STAI-X1/X2<br><br>PANAS<br><br>BDI                                     | Erfassung von aktueller und habitueller Angst<br><br>Beschreibung der Gefühle und Empfindungen<br><br>Erfassung depressiver Symptome   |
| Metabolische Kontrolle   | Blutprobe  | Konzentration im Serum:<br><br>Blutzucker (BZ) [mg/dl], Glykiertes Hämoglobin (HbA <sub>1c</sub> ) [%]   |

Die Untersuchungen fanden im Labor des Institutes für Bewegungs- und Neurowissenschaften der Deutschen Sporthochschule Köln statt.

Am Untersuchungstag 1 sind die Probanden von einem der Projektärzte anamnestisch und klinisch untersucht worden. Sie stellten sich im nicht nüchternen Zustand, mit mindestens 2 h Abstand zur letzten Mahlzeit und mit vorheriger Einnahme ihrer derzeitigen vorgeschriebenen Medikation morgens im Labor vor. Es wurden die endgültigen Teilnahmevoraussetzungen geklärt. Die Probanden erhielten eine generelle Studienaufklärung und es wurde eine Einverständniserklärung eingeholt.

Nach der Anamnese fand die körperliche Untersuchung statt. Es wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen, gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Society of Hypertension (ESH), und ein Ruhe-EKG aufgezeichnet <sup>27</sup>. Anthropometrische Daten wurden aufgenommen und die erste venöse Blutabnahme erfolgte zur Bestimmung des Glukosestoffwechsels in Ruhe. Durch einen Einstich ins Ohrläppchen mittels einer Einmallanzette wurde der aktuelle Laktatwert in Ruhe bestimmt.

Anschließend erfolgte der spiroergometrische Stufentest (s. Tabelle 5) nach dem WHO-Schema. Zur Sicherheit der Probanden und kardialen Überwachung wurden über den gesamten Belastungstest der Blutdruck (RR) sowie die Herzfrequenz (HF) und die EKG-Aufzeichnung kontinuierlich erfasst.

**Tabelle 5.** Durchführungsprotokoll der Spiroergometrie, angelegt nach WHO-Schema.

| <b>Watt</b>                         | <b>HF</b> | <b>RR</b> | <b>EKG<br/>Aufzeichnung</b> | <b>Laktatmessung</b> | <b>Borg-Skala</b> |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| Ruhemessung<br>0 Watt               | x         | x         | x                           | x                    |                   |
| Hauptbelastung                      |           |           |                             |                      |                   |
| 25 Watt                             | x         | x         | x                           | x                    | x                 |
| 50 Watt                             | x         | x         | x                           | x                    | x                 |
| 75 Watt                             | x         | x         | x                           | x                    | x                 |
| usw. bis<br>maximale<br>Erschöpfung |           |           |                             |                      |                   |
| Erholung                            | x         | x         | x                           | x                    | x                 |

Der spiroergometrische Stufentest begann mit einer zweiminütigen Aufwärmphase bei 0 Watt. Die Belastung wurde alle 2 Minuten um 25 Watt bis zur Belastbarkeitsgrenze gesteigert. Die Trittfrequenz sollte durchgehend zwischen 60 und 70 Umdrehungen pro Minute (U/min) betragen <sup>28</sup>. Neben den objektivierbaren Parametern, die in das Protokoll eingetragen wurden,

beurteilten die Patienten bei jeder Belastungsstufe den subjektiven Anstrengungsgrad nach der Borg-Skala (Borg, 1962). Die Borg-Skala, orientiert sich an der HF, die in Ruhe etwa bei 60 (RPE-Wert 6) und unter maximaler Belastung etwa bei 200 (RPE-Wert 20) liegt. Die Borg-Skala wird im Rahmen eines körperlichen Ausbelastungstests zur Bewertung bzw. Einschätzung des subjektiven Empfindens jener Belastung verwendet. Dieser auch als RPE-Wert (Ratings of Perceived Exertion) bezeichnete Parametersoll der HF entsprechen, die eine Person während einer Belastungsstufe aufweist:  $RPE = \text{Herzfrequenz} \times 0,1$ .

**Tabelle 6.** Borg-Skala. Geändert nach Borg, (1990) <sup>29</sup>.

| RPE-Wert | Anstrengungsbeschreibung    |
|----------|-----------------------------|
| 6        | Überhaupt keine Anstrengung |
| 7        | Extrem leicht               |
| 8        |                             |
| 9        | Sehr leicht                 |
| 10       |                             |
| 11       | Recht leicht                |
| 12       |                             |
| 13       | Etwas anstrengend           |
| 14       |                             |
| 15       | Anstrengend                 |
| 16       |                             |
| 17       | Sehr anstrengend            |
| 18       |                             |
| 19       | Extrem anstrengend          |
| 20       | Maximale Anstrengung        |

Zur Bestimmung der Laktatkonzentration wurde 30 Sekunden vor Ende jeder Belastungsstufe Kapillarblut aus dem Ohrläppchen mit einer 20 µl End-zu-End Kapillarpipette entnommen. Es gab keine Pausen zwischen den einzelnen Belastungsstufen. Nach Erreichen der maximalen Belastbarkeitsgrenze erfolgte im sofortigen Anschluss eine Erholungsphase von 3 Minuten. Die Untersuchung wurde beendet, wenn der Studienteilnehmer subjektive Erschöpfung angab oder erkennbare kardiopulmonale Abbruchkriterien auf dem EKG-Gerät zu erkennen waren.

Für den Abbruch einer Spiroergometrie galten folgende beschriebene absolute und relative Kriterien:

### **Absolute Abbruchkriterien:**

- Auftreten subjektiver Beschwerden, wie schwere Dyspnoe, Schwindel, Unsicherheit oder mäßig schwere und typische Angina pectoris- Symptomatik.
- Endstreckenveränderungen in Form von ST- Streckensenkungen ( $V4-6 > 0,3\text{mV}$ , Extr.  $> 0,2\text{ mV}$ ) oder ST-Streckenhebungen  $> 0,1\text{ mV}$ .
- Systolischer Blutdruckabfall  $> 10\text{ mmHg}$  im Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck mit Zeichen einer myokardialen Ischämie oder peripherer Minderperfusion (Zyanose).
- Auftreten einer ventrikulären Tachykardie.
- Auftreten gehäufter Arrhythmien.
- Subjektive Erschöpfung des Patienten.
- Technische Probleme (defekte EKG- Registrierung, Monitorausfall).

### **Relative Abbruchkriterien:**

- Erreichen eines pathologischen Blutdruckwertes systolisch  $> 230 - 260\text{ mmHg}$ , diastolisch  $> 115\text{ mmHg}$ .
- Fehlender Blutdruckanstieg oder Blutdruckabfall während der Belastung.
- Auftreten bedeutsamer Herzrhythmusstörungen wie polymorphe und salvenförmige Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien, Bradyarrhythmien.
- Auftreten von Erregungsleitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Links- und Rechtsschenkelblock, SA-Block).

Am Untersuchungstag 2 wurden unter standardisierten Bedingungen (geräuschisolierter geschlossener Raum) die kognitive Leistungsfähigkeit und die affektive Befindlichkeit der Probanden mittels verschiedener Tests untersucht. Für die Ermittlung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde der VLMT- Test (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) verwendet. Hierbei wurde die Gedächtnisleistung bewertet. Der VLMT wurde rein verbal/auditiv von den Projektärzten durchgeführt. Zuvor erfolgte eine initiale Blutzuckermessung.

Nach Beendigung des VLMT wurden die affektiven Tests (STAI-X1/X2, PANAS, BDI) in schriftlicher Form durchgeführt. Diese Fragebögen dienten der Erfassung von aktueller und habitueller Angst, Beschreibung der Gefühle und Empfindungen sowie Feststellung der psychischen Belastung. Die gesamte Testdauer belief sich auf max. zwei Stunden.

### 3.5. Analytische Methoden und Apparatur

#### 3.5.1. Fahrradspiroergometrie

Bei der sportmedizinischen Ergometrie stehen die Bestimmung der Fitness („physical capacity“) und der Ausdauerleistungsfähigkeit im Vordergrund. Zur Verlaufsbeobachtung von Trainingseffekten bei Gesunden, zur Therapieüberwachung bei Kranken oder bei Rehabilitationsmaßnahmen ist die Ergometrie indiziert.

Neben der Diagnostik klinischer Symptome geht es bei der Spiroergometrie vor allem um die Quantifizierung leistungsphysiologischer Parameter zur Beurteilung von Belastung und Leistungsfähigkeit. Zu den wichtigsten Mess- und Überwachungsparametern zählen die erreichte Leistung (in Watt beziehungsweise km/h), die Herzfrequenz (HF), EKG, arterieller Blutdruck (RR), Laktatkonzentration (La) und die spiroergometrischen Messparameter Sauerstoffaufnahme bei 4La ( $\dot{V}O_{24La}$ ) und maximale Sauerstoffaufnahme (bzw. peak der Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}O_{2peak}$ ).

Für diese Studie wurde die Spirometrieanlage ZAN-600 USB CPX der Firma NSPIRE Health GmbH, (Oberhulba, Deutschland) und das Fahrradergometer Ergometrics ER 900 der Firma Ergoline, (Bitz, Deutschland) verwendet. Das Fahrradergometer war drehzahlunabhängig, elektrisch nach Körpergröße und Lenkerposition individuell einstellbar.

Für die Testung jedes Probanden wurden die Messdaten für jeden Atemzug durch synchrone und kontinuierliche Registrierung der Atemströmung und Atemvolumina erhoben.



**Abbildung 2.** Fahrradergometer der Marke ERGOLINE mit Übertragung der Ableitungen auf dem Computer



**Abbildung 3.** Offene Spirometrieanlage Zan-600 USB CPX der Marke NSPIRE Health GmbH, Oberhulba.

### **3.5.2. Elektrokardiogramm (EKG)**

Das 12-Kanal-Ruhe-EKG gab Aufschluss über computergestützte Analysen der Herzfunktion eines jeden Probanden. Zur Aufzeichnung in Ruhe wurde das Gerät MAC 1200 der Firma GE MEDICAL SYSTEMS (Freiburg, Deutschland) benutzt. Zur Aufzeichnung des Belastungs- EKGs bei Spiroergometrie wurde das Gerät ZAN ECG 800 der Firma NSPIRE HEALTH GmbH (Oberthulba, Deutschland) verwendet.

### **3.5.3. Blutdruck- und Herzfrequenzmessung**

Die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck, wurden in Ruhe und unter Belastung 30 Sekunden vor Ende jeder Belastungsstufe und nach maximaler Ausbelastung gemessen. Der Blutdruck wurde mit Hilfe einer Oberarmmanschette (BOSCH UND SOHN, 2009) indirekt nach Riva-Rocci und Korotkoff bestimmt.

Puls- und RR-Werte wurden mittels eines vollautomatisierten Blutdruckmesssystems, BOSOTRON 2 der Marke BOSCH UND SOHN (Jungingen, Deutschland) aufgezeichnet.

### **3.5.4. Venöse Blutentnahme und Blutanalyse**

Mittels eines peripheren Venenverweilkatheters der Größe 18G Vasofix /Vasocan der Firma B. Braun (Melsungen, Deutschland) wurde ein peripher-venöser Zugang an der V. mediana cubiti angebracht, welcher während des gesamten Untersuchungsganges zugänglich blieb.

Für die Bestimmung des glykierten Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) wurde eine Blutprobe EDTA Blut ins Labor Dr. Wisplinghoff Köln eingeschickt.

Für die Untersuchung der Blutzuckerwerte wurde venöses Blutplasma im Labor des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Sporthochschule Köln ausgewertet.

### **3.6. Relevante leistungsphysiologische Parameter und biochemische Parameter**

#### **3.6.1. Peak der Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ peak)**

Die Messung von maximaler Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ max) in klinischen Studien an der Allgemeinbevölkerung stellt sich aufgrund von Muskelermüdung oder Erfüllung der kardiovaskulären Abbruchkriterien als schwierig dar. Hinzu kommt, dass da die  $\dot{V}O_2$ max eine starke genetische Komponente hat. Die normalen gemessenen Werte könnten dann eher ein Ausdruck der genetischen Prädisposition und nicht ein Resultat des Trainings sein<sup>30</sup>. Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Studie entschieden, den Spitzenwert des Sauerstoffverbrauchs am Ende der Belastung ( $\dot{V}O_2$ peak) zu messen.  $\dot{V}O_2$ max und  $\dot{V}O_2$ peak unterscheiden sich dadurch, dass  $\dot{V}O_2$ max trotz einer weiterhin ansteigenden Belastung nicht weiter ansteigt, so dass sich ein Plateau ausbildet.  $\dot{V}O_2$ peak hingegen beschreibt die Sauerstoffaufnahme, die zum Zeitpunkt des Belastungsabbruch erreicht wird. Bei dieser Messauswertung gelten Werte größer 85% des erwarteten Sollwertes als Normalbefund<sup>31</sup>. Es ist wichtig zu betonen, dass dieser Parameter direkt durch die Mitarbeit der Probanden beeinflusst wird. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgt die Normierung auf das Körpergewicht (relative  $\dot{V}O_2$ peak [ml/min/kgKG]).

#### **3.6.2. Laktatmessung**

Zur Bestimmung der Laktatkonzentration wurde in Ruhe und 30 Sekunden vor Ende jeder Belastungsstufe Kapillarblut aus dem Ohrläppchen mit einer 20µl Kapillarpipette End-to-End entnommen. Die Laktatmessung erfolgte nach dem enzymatisch-ampèrometrischen Messverfahren mittels des Gerätes BIOSEN C-Line der Firma EKF Diagnostic GmbH (Barleben, Deutschland). Der Messbereich des Analysators liegt bei 0,5-40 mmol/l Laktat.

Bei körperlicher Belastung kann durch die Messung der Laktatkonzentration Rückschluss über den aktuellen Stoffwechsel gezogen werden. Durch Training können die biochemischen Anpassungen der Enzyme bei der Glykolyse zu Leistungssteigerungen und Trainingsanpassungen führen. In der Sportmedizin werden Laktatmessungen durchgeführt, um die Ausdauerleistungsfähigkeit zu bestimmen und Trainingssteuerung zu ermöglichen.

Mader et al. beschrieben die 4 mmol Laktatschwelle als Messverfahren, um im submaximalen Bereich die Ausdauerleistungsfähigkeit zu bestimmen<sup>32,33</sup>. Diese anaerobe Schwelle (ANS), auch aerob-anaerobe Schwelle genannt, gibt die höchstmögliche Belastungsintensität an, welche von einem Sportler gerade noch unter Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtszustandes zwischen der Bildung und dem Abbau (der weiteren oxidativen Verstoffwechselung) von Laktat erbracht werden kann, wenn also der maximale Laktat steady state erreicht wird. Der genannte „maximale Laktat steady state“ ist ein wichtiger Parameter in Betracht auf die Beurteilung der aeroben Leistungsfähigkeit. Hierbei ist die Akkumulation und Elimination im Gleichgewicht, einem „steady state“<sup>34</sup>.

Daher wurde in der vorliegenden Studie die Messmethode der 4mmol Laktatschwelle angewendet. Es wurden bei der Spiroergometrie die größte Ausdauerleistung (relative  $\dot{V}O_{2La}$  [ml/min/kgKG] und absolute  $\dot{V}O_{2La}$  [ml/min]) und die Herzfrequenz ermittelt, die gerade noch in einem Laktatgleichgewicht bewältigt werden konnte.

### **3.6.3. HbA<sub>1c</sub>**

Der Anteil des glykierten Hämoglobins im Blut gilt als der beste Parameter für die Beurteilung der Qualität der Blutglukoseeinstellung eines Patienten im Zeitraum der vorausgegangenen acht bis zwölf Wochen. Seit der DCCT-Studie (Diabetes Control and Complication Trial, 1993) hat sich die Messung einer Subfraktion des glykierten Hämoglobins, des HbA<sub>1c</sub> -Werts, als Goldstandard im Diabetesmanagement durchgesetzt<sup>35</sup>.

Durch Glykierung des Hämoglobins entsteht HbA<sub>1</sub>, das aus den Unterfraktionen a, b und c besteht. Die c-Fraktion macht mit einem Anteil von 70% die Hauptfraktion des HbA<sub>1</sub> aus. Der Anteil des HbA<sub>1c</sub> am Hämoglobingehalt des Blutes, der HbA<sub>1c</sub>-Wert, entspricht dem Langzeit-Blutzucker und markiert als Blutzuckergedächtnis die Blutzuckerstoffwechsellage des Patienten in den letzten 8 Wochen<sup>36</sup>. Gebräuchlich ist nach wie vor eine Angabe in Prozent (%). Die nach Empfehlung der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) eingeführte internationale Einheit (SI-Einheit) ist mmol/mol Hämoglobin. Das glykierte Hämoglobin HbA<sub>1c</sub> wird aus Vollblut in einem EDTA-Röhrchen bestimmt, das EDTA als Antikoagulanzen enthält.

### **3.6.4. GPAQ: Global Physical Activity Questionnaire**

Der GPAQ wird von der WHO zur Erfassung der körperlichen Aktivität empfohlen und besteht aus 16 Items. Umfang und Intensität (moderat bzw. intensiv) von körperlicher Aktivität werden in den 3 Lebensbereichen Arbeit, Transport und Freizeit erhoben. Zudem wird in einem Item die tägliche Sitzzeit erfasst<sup>37</sup>. Es wird das Bewegungsverhalten einer gewöhnlichen Woche (der letzten 7 Tage) erfragt. Laut der WHO gelten 150 min/Woche moderate körperliche

Aktivität oder 75 min/Woche intensive körperliche Aktivität als Kriterium für ausreichende physische Aktivität. Ziel des Fragebogens ist es, ausreichende Daten über das Bewegungsverhalten der Probanden zu erhalten.

Um die Leistung (Energieverbrauch) einer Person abzuschätzen, wird die Maßeinheit MET (Metabolic Equivalent of Task) verwendet. 1 MET sind 75 kcal/h und entspricht einem minimalen Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml O<sub>2</sub>/min/kgKG, den der Körper zur Aufrechterhaltung seiner Vitalfunktionen benötigt<sup>30</sup>. Aus den MET-Werten lässt sich die Intensität der geleisteten Arbeit sowie die gesamte körperliche Aktivität berechnen. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu erfassen, werden die MET- Minuten pro Woche als Indikator benutzt. Die ermittelten MET Werte werden entsprechend der Intensität der Aktivität mit einem Faktor 4 für moderate Aktivität und einem Faktor von 8 für intensive Aktivität auf die Zeitvariablen angegeben und angewendet.

Die Empfehlungen der WHO für gesundheitsfördernde körperliche Aktivität lauten wie folgt:

- 150 Minuten moderate körperliche Aktivität ODER
- 75 Minuten intensive körperliche Aktivität ODER
- Eine Mischung aus moderater und intensiver Aktivität, die mindestens 600 MET-Minuten erfordert.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Mindestwert von 600 MET-Minuten pro Woche als Indikator für ausreichende Aktivität verwendet. Ein niedrigerer Wert wurde als unzureichend angesehen.

### **3.7. Kognitive und affektive Tests**

#### **3.7.1. VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest)**

Der VLMT dient als Einzelverfahren der Evaluation des verbalen deklarativen episodischen Gedächtnisses. Es handelt sich dabei um die deutsche Version und um eine Weiterentwicklung des AVL (Auditory Verbal Learning Test). Dessen Ursprungsversion entstammt dem französischen Sprachraum und wurde von dem Schweizer Psychologen André Rey entwickelt. Im Jahre 1990 wurde der Test erstmals von Helmstaedter und Durwen ins Deutsche übersetzt<sup>38</sup>.

Bei diesem Test wird dem Patienten eine Lernliste mit 15 Wörtern gezeigt, die er sich merken und danach wiedergeben soll (Durchgang: Dg). Nach fünf Lerndurchgängen der Liste

(Wortliste A) wird dem Patienten eine andere Liste (Interferenzliste B) mit ebenfalls 15 Wörtern gezeigt, die er danach auch wiedergeben soll. Im nächsten Schritt soll der Patient die Wörter der Lernliste (Wortliste A) nochmal wiedergeben. Darauf folgt eine ca. halbstündige Verzögerung. Danach soll der Patient dann die Lernliste erneut wiedergeben. Im letzten Schritt wird die Wiedererkennungseistung geprüft. Hierbei wird mithilfe einer Wiedererkennungsliste und Ja/Nein-Antworten erfragt, welche Wörter der Lernliste A der Proband wiedererkennt <sup>38</sup>.

Für die Auswertung werden bei jeder Abfrage alle Wörter auf dem Protokollbogen, die vom Probanden genannt werden, notiert. Bei der Auswertung wird auf die Anzahl richtig wiedergegebener Worte geachtet. Außerdem werden die Fehlerarten Falsch-Positive-Nennungen (FP), Interferenzen (IN) und Perseverationen (P) vermerkt. Beim Wiedererkennen werden die richtig genannten Wörter addiert, sowie Interferenzfehler und falsch positive Nennungen gewertet. Es werden zunächst alle Interferenzfehler, dann alle semantisch ähnlichen falsch positiven Nennungen (SA+SB) und danach alle phonetisch ähnlichen falsch positiven Nennungen (PA+PB) aufsummiert. Der Abruf nach zeitlicher Verzögerung, die Vergessensrate nach zeitlicher Verzögerung sowie die Wiedererkennungseistung werden ebenfalls gemessen <sup>38</sup>.

Die Berechnung der Leistungsscores aus den jeweiligen Durchgängen ( $\Sigma$  Dg1-5, Dg 5-Dg 6, Dg 5-Dg 7 und W-F) werden in der unten stehenden Tabelle 7 beschrieben.

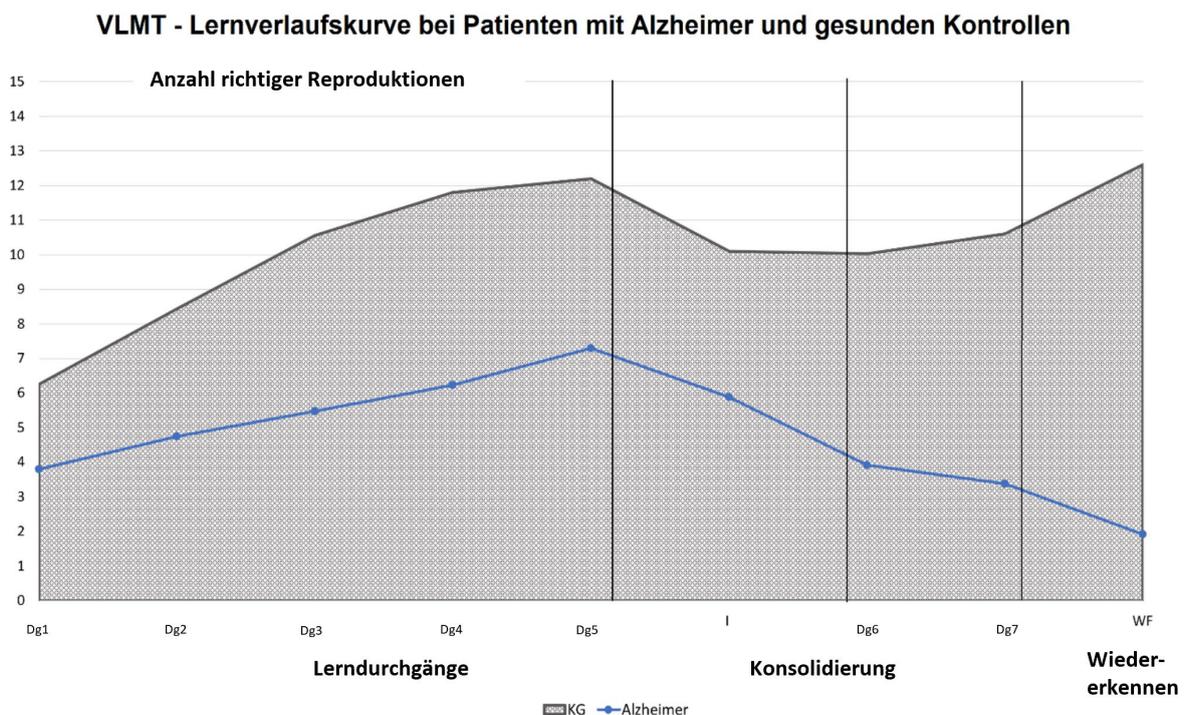
**Tabelle 7.** Leistungsparameter des VLMT <sup>38</sup>.

|  |
|--|
| <p><b>Supraspanne (Dg 1):</b><br/>Reproduktionsleistung nach dem ersten Lerndurchgang der Lernliste,</p> <p><b>Lernleistung (Dg5):</b><br/>Reproduktionsleistung nach dem fünften Lerndurchgang der Lernliste,</p> <p><b>Gesamtlernleistung (<math>\Sigma</math> Dg 1-5):</b><br/>Summe richtiger Reproduktionen über alle fünf Lerndurchgänge,</p> <p><b>Abrufleistung Interferenzliste (I):</b><br/>Richtige Reproduktionen der Interferenzliste nach einmaliger Vorgabe,</p> <p><b>Abrufleistung Lernliste nach Interferenz (Dg 6):</b><br/>Richtige Reproduktionen der Lernliste direkt nach Interferenz (ohne nochmalige Darbietung),</p> <p><b>Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (Dg 7):</b><br/>Richtige Reproduktionen der Lernliste nach 30-minütiger Verzögerung (ohne nochmalige Darbietung),</p> <p><b>Verlust nach Interferenz (Dg 5-Dg 6):</b><br/>Differenz zwischen der Lernleistung (Dg 5) und den richtigen Reproduktionen nach Interferenz (Dg 6),</p> <p><b>Verlust nach zeitlicher Verzögerung von (Dg5-Dg 7):</b><br/>Differenz zwischen der Lernleistung (Dg 5) und den richtigen Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung,</p> <p><b>Wiedererkennungseistung (W):</b><br/>Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter</p> <p><b>Korrigierte Wiedererkennungseistung (W-F):</b><br/>Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler.</p> |
|--|

Als aussagekräftige Parameter des VLMT gelten: Lernleistung, Langzeitkonsolidierung bzw. Verlust nach zeitlicher Verzögerung und die korrigierte Wiedererkennungslleistung (Tabelle 8). Mit dem VLMT kann demzufolge die Leistung des deklarativen Verbalgedächtnisses bewertet werden: die Lernleistung (Summe Dg1-5), die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung (entspricht dem Verlust nach Interferenz und zeitlicher Verzögerung, Dg 5-6 und Dg 5-7) und die Wiedererkennungslleistung (W-F) <sup>38</sup>.

Die anderen Variablen, die ebenso mittels VLMT bewertet werden können, wie Interferenzfehler oder Perseverationen, gehen nicht in die Analyse der Studie ein, da sie keine relevante diagnostische Information liefern und für diese bisher keine klinische Spezifität besteht.

Zur besseren Darstellung der einzelnen Lernverlaufskurve ist eine graphische Darstellung hilfreich. Hierzu werden die richtigen Reproduktionen der Durchgänge Dg1-7, der Interferenzliste, sowie der Wiedererkennungslleistung auf einer Hilfsgraphik eingetragen und miteinander als Linie verbunden. In dieser Graphik gelten Werte im weißen Bereich als durchschnittlich und Werte im grauen Bereich oder darunter als unterdurchschnittlich. Der graue Bereich wurde anhand eines Kollektivs im mittleren Erwachsenenalter ermittelt. Diese Hilfsgraphik fand in dieser Arbeit ihre Anwendung. Ein Beispiel für die Lernverlaufskurve bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ist in der folgenden Grafik (Abb. 4) dargestellt.



**Abbildung 4.** Hypothetisches Beispiel der graphischen Darstellung der Lernverlaufskurve bei Patienten mit Alzheimer und gesunden Kontrollen.

Die Rohwerte der Protokollbögen werden mithilfe von Normierungstabellen für verschiedene Altersgruppen in Prozentränge umgewandelt. Für bestimmte Rohwerte kann die Umrechnung in T-Werte erfolgen.

In einer Vielzahl von nationalen und internationalen Studien konnte die klinische Validität und Konstruktvalidität des VLMT gezeigt werden. Aus einer Validierungsstudie an Epilepsiepatienten von Helmstaedter et al 1998 geht hervor, dass für den VLMT neben der klinischen Validität auch eine ökologische Validität besteht. Außerdem wurde gezeigt, dass die Leistung des VLMT die „subjektiv wahrgenommene“ Gedächtnisbeeinträchtigung in alltäglichen Situationen widerspiegelt und auf das Verhalten in konkreten Momenten übertragen werden kann<sup>39</sup>. Auch eine Reliabilität für den VLMT konnte nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Korrelation von Leistungsparametern und dem Alter zeigt sich eine gewisse Altersabhängigkeit. Bezüglich eines Einflusses des Geschlechts auf die Lernleistung, zeigten Frauen aus dem Normkollektiv tendenziell bessere Testresultate als Männer. Eine Abhängigkeit der Testresultate von der Intelligenz konnte nicht nachgewiesen werden<sup>38</sup>.

In der Tabelle 8 sind die häufigsten Konfigurationen der Testleistungen im VLMT dargestellt mit entsprechenden interpretatorischen Hinweisen auf den wahrscheinlichen Schwerpunkt der Störung.

**Tabelle 8.** VLMT. Testprofilinterpretation.

| <b>Lernen</b><br><b>Σ Dg1 – Dg5</b> | <b>Konsolidierung</b><br><b>Dg5 – Dg7</b> | <b>Wiedererkennen</b><br><b>W – F</b> | <b>Schwerpunkt der Störung</b>     |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| +                                   | +   | +                                     | keine Störung                      |
| +                                   | -   | +                                     | Langzeitgedächtnis (Abruf)         |
| -                                   | +   | ±                                     | Arbeitsgedächtnis/Datenakquisition |
| -                                   | -   | +                                     | Abruf                              |
| -                                   | -   | -                                     | Lern- und Konsolidierungsstörung   |

+ bedeutet unauffälliger, - bedeutet auffälliger Wert<sup>38</sup>.

### **3.7.2. Der State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI)**

Der STAI ist ein Verfahren zur Erfassung von aktueller und habitueller Angst. Das deutschsprachige Verfahren stammt bereits von 1981<sup>40</sup> und basiert auf der amerikanischen originalen Version von Spielberger<sup>41,42</sup>. Er wird häufig in der experimentellen Angst- und Stressforschung, sowie im klinischen Bereich eingesetzt. Der STAI basiert auf der Theorie, dass Angst als Eigenschaft und Angst als vorübergehender emotionaler Zustand, der in seiner Intensität je nach Situation und Zeit individuell variiert, voneinander unterschieden wird. Mit Zustandsangst wird allgemein ein emotionaler Zustand beschrieben, der geprägt ist von

Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innerer Unruhe und erhöhter Aktivität des autonomen Nervensystems. Dieser Zustand ist je nach Auslöser sehr variabel <sup>40</sup>. Dem gegenüber steht die generalisierte Ängstlichkeit, die als chronischer Erregungszustand zeitlich überdauernd und situationsübergreifend beschrieben wird <sup>43</sup>. Dabei tendieren sehr ängstliche Personen dazu, mehr Situationen als bedrohlich einzustufen und auf diese mit einem größeren Anstieg der Zustandsangst zu reagieren. Daher wird beim STAI der Angst-Zustand (State) und die Angst-Eigenschaft (Trait) unabhängig voneinander erfasst. Der STAI besteht aus 40 Items, aufgeteilt auf zwei Fragebögen, von denen sich 20 auf die kurzfristige Zustandsangst (STAI-X1 oder State-Anxiety) und weitere 20 auf die überdauernde Eigenschaftsangst (STAI-X2 oder Trait-Anxiety) beziehen.

Von den 20 Items der Zustandsangst (State-Anxiety) sind 10 in Richtung Angst (zum Beispiel „ich fühle mich angespannt“, „ich bin bekümmert“) und weitere 10 in Richtung Angstfreiheit (zum Beispiel „ich bin ruhig“, „ich fühle mich geborgen“) formuliert. Auf einer Skala von 1 bis 4 („überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“, „sehr“) kann der Patient seine momentan vorliegende individuelle Angstintensität selbst bewerten. Im Rahmen der Untersuchung der Eigenschaftsangst (Trait-Anxiety) sind 13 Items in Richtung Angst (zum Beispiel „mir ist zum Weinen zumute“, „ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten“) und sieben in Richtung Angstfreiheit (zum Beispiel „ich bin vergnügt“, „ich bin ruhig und gelassen“) formuliert. Auch hier liegt eine Skala von 1 bis 4 („fast nie“, „manchmal“, „oft“, „fast immer“) vor, mit deren Hilfe der Patient die Häufigkeit seiner Ängste im Allgemeinen beschreiben soll. Jeder der beiden Fragebögen kann dabei Werte zwischen 20 und 80 Punkten erreichen. Je höher der am Ende der Befragung ermittelte Wert, desto größer die vorliegende Angst. Laut Margraf-Stiksrud sind bei Personen mit hoher Trait-Angst auch erhöhte State-Werte zu erwarten <sup>44</sup>. Der STAI hat eine ausreichende Durchführungsobjektivität und gute Reliabilität <sup>41</sup>. Bezüglich der Validität wurde eine hohe konvergente Validität im Sinne von Korrelationen mit parallelen Angsttests nachgewiesen und eine positive divergente Validität.

Es gibt keine nennenswerte Korrelation mit Intelligenz, allerdings einen hohen Zusammenhang mit dem BDI in klinischen Gruppen <sup>45</sup>.

### **3.7.3. PANAS (Positive and Negative Affect Schedule)**

Mittels des Fragebogens PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) von Watson et al., 1988 bzw. der deutschen Version von Krohne (1996) wurde das momentane emotionale Befinden der Probanden eingestuft. So lassen sich mit diesem Test je nach Zielsetzung der Untersuchung sowohl aktuelle Gefühlszustände (State) als auch stabile Persönlichkeitsausprägungen (Trait) erfassen. Den Fragebogen gibt es in unterschiedlichen Ausführungen hinsichtlich verschiedener erfasster Zeiträume wie „im Moment“ oder „generell“.

In dieser Untersuchung war die momentane Stimmung der Studienteilnehmer von Interesse. Aus diesem Grund wurde die State-Version des PANAS gewählt, bei dem 20 verschiedene Gefühle positiver („begeistert“, „freudig erregt“, „stolz“) und negativer („schuldig“, „erschrocken“, „verärgert“) Art verwendet werden. Es gibt jeweils 10 positive (PA) und 10 negative (NA) Items. Diese werden vom Teilnehmer hinsichtlich ihrer aktuellen Intensität in einer fünffach abgestuften Skala von „ganz wenig oder gar nicht“ bis „äußerst“ eingeschätzt. Zur Auswertung werden sowohl die Werte der PA-Items (#1, #3, #4, #6, #10, #11, #13, #15, #17, #18) als auch die NA-Items (#2, #5, #7, #8, #9, #12, #14, #16, #19, #20) addiert, wobei hohe PA-Werte für Energie, Interesse, Konzentration und hohe NA-Werte eher für Angst, Nervosität oder Gereiztheit sprechen<sup>46</sup>. Unter negativer Affektivität (NA) verstehen die Autoren eine Neigung besonders empfänglich für negative Reize zu sein und in der Folge negative Emotionen, wie Angst, Schuld oder Feindseligkeit zu zeigen. Umgekehrt haben Personen mit positiver Affektivität (PA) eher die Tendenz häufiger und intensiver positive Gefühle zu erleben.

Bei dem PANAS handelt es sich um ein sehr gut etabliertes Instrument, welches anhand einer kleinen Anzahl von Items in kurzer Zeit die Erfassung eines verhältnismäßig breiten Spektrums emotionaler Befindlichkeiten ermöglicht. Für den PANAS liegt Objektivität, Reliabilität und Konstruktvalidität vor<sup>47</sup>.

#### **3.7.4. BDI (Beck- Depressions-Inventar)**

Bei dem psychologischen Testverfahren BDI (Beck-Depressions-Inventar) handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Schwere depressiver Störungen bei Patienten. Es entstand auf Grund klinischer Beobachtungen bei depressiven Patienten. Die Objektivität, Nützlichkeit, Validität und Reliabilität sind belegt. Auch als Screeningverfahren zur Auswahl depressiver Personen ist es anerkannt, jedoch mit vergleichsweise hohen falsch positiv Werten<sup>48</sup>. In 21 Items werden die häufigsten depressiven Symptome (z.B. Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust u.a.) erfragt. Jede der 21 Gruppen enthält 4 Aussagen, die in einfachen Sätzen formuliert werden. Der Proband soll aus jeder Gruppe diejenige Aussage ankreuzen, die seine gegenwärtige Lage am besten beschreibt (letzte Woche einschließlich heute). Die Aussagen sind nach ihrer Intensität geordnet und werden mit 0-3 bewertet. Der Fragebogen wird durch Addition der Aussagen ausgewertet. Die Summenwerte des BDI können zwischen 0 und 63 Punkten liegen. Werte unter 11 Punkten gelten als unauffällig. Werte zwischen 11 und 17 Punkten gelten als eine milde bis moderate Ausprägung depressiver Symptome. Als klinisch relevant gilt der Punktwert ab 18 und darüber

<sup>49</sup>.

### 3.8. Statistische Datenüberprüfung und -darstellung

Alle Daten wurden systematisch mithilfe der Programme Excel Version 2019 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, United States) und SPSS Statistics Version 23 (IBM Corp., Armonk, New York, United States) erfasst und ausgewertet.

Es wurde die deskriptive Statistik für jede der abhängigen Variablen in der Kollektivgruppe und für jede der 3 Gruppen (KG, T2DMLF, T2DMHF) durchgeführt.

Zur Erfassung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen wurden die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) und der Bonferroni post-hoc Test verwendet.

Schließlich wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen Alter und psychokognitivem Test sowie zwischen Sauerstoffverbrauch und psychokognitivem Test im Gesamtkollektiv und bei Diabetikern angewendet.

Folgende Signifikanzwerte gelten für die angewandten statistischen Verfahren:

- p > 0,05 nicht signifikant (n.s.).
- p ≤ 0,05 signifikant (\*).
- p ≤ 0,01 hochsignifikant (\*\*).

## 4. Ergebnisse

Die Gesamtgruppe bestand aus 73 Patienten, 46 Diabetikern und 27 Kontrollen. Anhand der Ergebnisse der Untersuchungen erfolgte eine Randomisierung der Diabetikergruppe in eine trainierte und weniger trainierte Gruppe nach dem Fitnessindikator Sauerstoffaufnahme an der aerob-anaeroben Schwelle nach Mader et al. (1976) bzw.  $\dot{V}O_2$  bei 4 mmol/L Laktat (ml/min) für die jeweiligen Geschlechtergruppen. Dabei wurde als Richtwert eine relative  $\dot{V}O_{2La}$  von 18,49 ml/min/kgKG genommen, die die Frauen im Durchschnitt erreicht haben. Bei Männern wurden 19,69 ml/min/kgKG als Richtwert genommen (Tabelle 9). Hieraus entstand eine gemischt weibliche und männliche Diabetikergruppe T2DMLF (T2DM low Fitness), die eine unterdurchschnittliche relative  $\dot{V}O_{2La}$  gezeigt haben und eine gemischt weibliche und männliche Diabetikergruppe T2DMHF (T2DM high Fitness), die über dem Durchschnittswert lagen (Tabelle 10) Die Kontrollgruppe blieb unverändert.

In dieser Arbeit wurden keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Unterschiedes im Bildungsgrad gefunden ( $p = 0,47$ ).

Tabelle 9 beschreibt die Teilung der Diabetikergruppe nach Geschlecht und zeigt die mittlere Sauerstoffaufnahme bei der Laktatschwelle ( $\dot{V}O_{2La}$ ) an.

**Tabelle 9.** Relative  $\dot{V}O_2$  4 Laktat und absolute  $\dot{V}O_2$  4 Laktat je nach Geschlecht. w (n = 14) m (n = 32).

| Parameter   | T2-Diabetiker w  | T2-Diabetiker m  |
|---|------------------|------------------|
| Relative $\dot{V}O_2$ bei 4 mmol/l Laktat (ml/min/kgKG) | 18,49 ± 5,40     | 19,69 ± 7,35     |
| Absolute $\dot{V}O_2$ bei 4 mmol/L Laktat (ml/min)      | 1580,29 ± 435,24 | 1885,06 ± 609,18 |

Tabelle 10 stellt die Schnittstelle zur Einteilung der Diabetikergruppen in T2DMHF und T2DMLF (jeweils gemischt weiblich und männlich) nach relativer und absoluter Sauerstoffaufnahme bei der Laktatschwelle und nach relativer  $\dot{V}O_{2peak}$  dar.

**Tabelle 10.** Einteilung der T2DM-Probanden nach relativer  $\dot{V}O_2$  bei 4mmol/L und  $\dot{V}O_{2peak}$ . (n = 46). Die entstandenen Gruppen sind gemischt weiblich (n = 7) und männlich (n = 16).

| Parameter   | T2DMHF           | T2DMLF           |
|---|------------------|------------------|
| Relative $\dot{V}O_2$ bei 4mmol/l La(ml/min/kgKG) | 24,07 ± 5,66     | 14,58 ± 3,85     |
| Absolute $\dot{V}O_2$ bei 4mmol/l La (ml/min)     | 2198,86 ± 457,93 | 1385,73 ± 347,34 |
| Relative $\dot{V}O_{2peak}$ (ml/min/kgKG)         | 29,38 ± 7,31     | 20,00 ± 4,83     |

In Bezug auf die Erkrankungsdauer gab es statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen T2DMHF und T2DMLF (7,4 und 6,7 Jahre).

#### 4.1. Anthropometrische Daten

Bei den anthropometrischen Daten ergab sich, dass die T2DMLF -Gruppe ein signifikant höheres Gewicht als die Kontrollgruppe hatte und deutlich älter als die Kontrollgruppe war. Zusätzlich wurde ein signifikant niedrigerer BMI zwischen der Kontrollgruppe und den beiden anderen Gruppen (T2DMLF und T2DMHF) beobachtet (s. Tabelle 11).

**Tabelle 11.** Mittelwerte (x), und Standardabweichungen (s) der anthropometrischen Daten (Alter, Größe, Gewicht, BMI, BU). Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27). \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01, n.s. nicht signifikant.

| Parameter        | T2DMLF      | T2DMHF     | KG         | Signifikanzniveau |
|------------------|-------------|------------|------------|-------------------|
| Alter (Jahre)    | 58,3± 7,3*  | 57,5±6,9   | 53,6±7,2   | T2DMLF>KG         |
| Körpergröße (cm) | 175,91±8,3  | 175,04±9,4 | 176,14±10  | n.s.              |
| Gewicht (kg)     | 97,03±19,7* | 93,31±17,6 | 84,00±15,5 | T2DMLF>KG         |
| BMI              | 31,2±6,07   | 30,3±4,48  | 26,9±3,53* | KG<T2DMLF=T2DMHF  |
| BU (cm)          | 108,0±16,6* | 103,4±13,0 | 97,14±9,31 | T2DMLF>KG         |

#### 4.2. Komorbidität

Die folgende aufgeführte Tabelle stellt die Komorbidität der Probanden dar.

**Tabelle 12.** Nebenerkrankungen in Mengenzahl (n) der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23), KG (n=27).

| Parameter                 | T2DMLF | T2DMHF | KG |
|---------------------------|--------|--------|----|
| Hypertonie                | 14     | 10     | 6  |
| Hypercholesterinämie      | 8      | 3      | 3  |
| KHK                       | 11     | 10     | 0  |
| Schilddrüsenunterfunktion | 2      | 2      | 4  |
| Morbus Chron              | 1      | 1      | 0  |
| Schlafapnoe               | 1      | 5      | 0  |
| Rheumatische Arthritis    | 2      | 0      | 0  |
| Hyperurikämie             | 2      | 0      | 0  |
| COPD                      | 1      | 1      | 0  |
| Prostatahypertrophie      | 3      | 3      | 0  |
| Asthma                    | 0      | 0      | 2  |
| Atherosklerose            | 0      | 0      | 1  |
| Tabakkonsum               | 7      | 3      | 9  |

Die Tabelle 13 fasst die durch Hausärzte oder Diabetologen verschriebenen Medikamente der Diabetes-Probanden zum Untersuchungszeitpunkt zusammen.

**Tabelle 13.** Auflistung der häufigsten verschriebenen Medikamente der T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27).

| <b>Medikamente</b>  | <b>T2DMLF</b> | <b>T2DMHF</b> | <b>KG</b> |
|---|---------------|---------------|-----------|
| <b>Biguanide</b> (Metformin)  | 19            | 16            |           |
| <b>Sulfonylharnstoffe</b> (Glibenclamid, Glimepirid)                    | 1             | 0             |           |
| <b>Glinide</b> (Nateglinid, Repaglinid)                                 | 1             | 0             |           |
| <b>DPP-4-Inhibitoren</b> (Saxagliptin, Sitagliptin)                     | 6             | 4             |           |
| <b>GLP-1-Analoga</b> (Exenatide, Liraglutid, Albiglutid)                | 2             | 1             |           |
| <b>SGLT-2-Inhibitoren</b> (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) | 1             | 2             |           |
| <b>a-Glukosidasehemmer</b> (Acarbose)                                   | 0             | 0             |           |
| <b>Glitazone</b> (Pioglitazone)   | 0             | 0             |           |
| <b>Insuline</b>   | 7             | 2             |           |
| <b>Statine</b>  | 11            | 4             | 4         |
| <b>Lipidsenker 2. Wahl</b> (Bezafibrat, Fenofibrat, Gemifibrozil)       | 0             | 1             | 0         |
| <b>Thyreostatika</b> (Thionamide, Perchlorate, Litzium, Jodid)          | 0             | 0             | 0         |
| <b>L-Thyroxin</b>   | 3             | 6             | 4         |
| <b>Antihypertensiva</b>   | 11            | 11            | 6         |
| <b>Diuretika</b>  | 0             | 2             | 1         |
| <b>Acetylsalicylsäure</b>   | 1             | 1             | 3         |
| <b>Sonstige</b>   | 9             | 2             | 3         |

### 4.3. Kardiopulmonaler Belastungstest

Die T2DMLF-Gruppe zeigte in Ruhe eine hochsignifikant höhere Herzfrequenz als die KG. Der Blutdruck in Ruhe bei der T2DMLF-Gruppe war signifikant höher im Vergleich zu den anderen Gruppen. Unter der Belastung zeigte die Kontrollgruppe eine signifikant höhere Herzfrequenz im Vergleich zur T2DMLF-Gruppe (s. Tabelle 14).

Bei den Laktatwerten in Ruhe zeigte sich ein hochsignifikant niedrigerer Spiegel in der KG im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen. Es zeigten sich aber keine weiteren Unterschiede zu anderen Messzeitpunkten.

Bezüglich der Fitnessindikatoren ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen allen drei Gruppen. Es hat sich gezeigt, dass Typ-2-Diabetiker mit hoher Fitness sogar höhere  $\dot{V}O_2$

4La-Werte als die gesunden Kontrollen erreicht haben. Bei der relativen  $\dot{V}O_24La$  und der  $\dot{V}O_2peak$  ergaben sich hochsignifikant niedrigere Leistungen in der T2DMLF Gruppe im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen.

**Tabelle 14.** Physiologische Antwort während der Belastung auf dem Fahrrad. Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27).

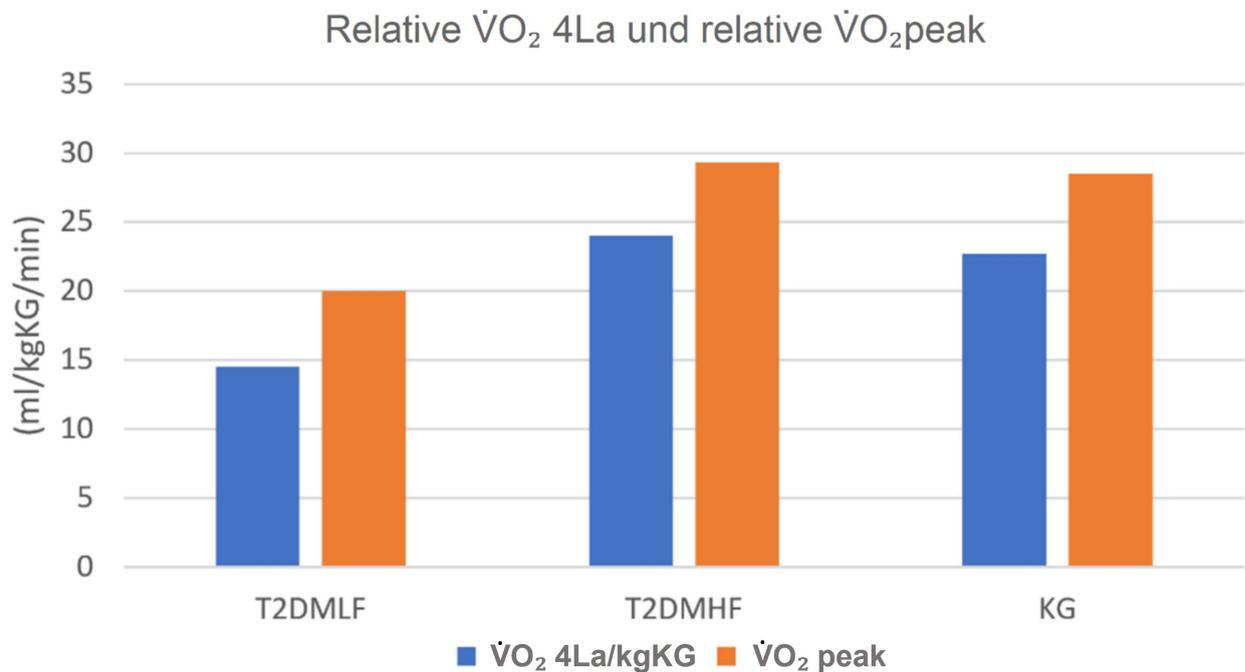
\*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ , n.s. nicht signifikant.

| Parameter                            | T2DMLF                    | T2DMHF                    | KG                        | Signifikanzniveau |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| HF in Ruhe<br>(Schläge/min)          | 85,9<br>± 11,0**          | 73,9<br>± 12,8            | 68,3<br>± 8,7             | T2DMLF>T2DMHF=KG  |
| HF 4La<br>(Schläge/min)              | 126,4<br>± 16,3           | 134,4<br>± 13,6           | 136,6<br>± 14,4*          | KG>T2DMLF         |
| HF max.<br>(Schläge/min)             | 146,3<br>± 18,5           | 150,6<br>± 12,0           | 159,3<br>± 14,5*          | KG>T2DMLF         |
| RR in Ruhe<br>(mmHg)                 | 128,1/79,9<br>± 18,8/7,0* | 134,8/88,0<br>± 13,9/8,5  | 130,2/85,8<br>± 16,8/9,5  | T2DMLF<T2DMHF=KG  |
| RR max.<br>(mmHg)                    | 209,1/85,7<br>± 34,6/15,3 | 214,3/86,7<br>± 35,0/12,7 | 200,3/82,5<br>± 29,0/12,1 | n.s.              |
| La in Ruhe<br>(mmol/L)               | 1,8<br>± 0,5              | 1,6<br>± 0,5              | 1,1<br>± 0,5**            | KG<T2DMLF=T2DMHF  |
| La 65%<br>(mmol/L)                   | 2,5<br>± 0,7              | 2,4<br>± 1,0              | 2,4<br>± 0,9              | n.s.              |
| La Ende<br>(mmol/L)                  | 6,2<br>± 1,7              | 6,2<br>± 1,7              | 6,8<br>± 1,5              | n.s.              |
| $\dot{V}O_24La$<br>(ml/min)          | 1385,7<br>± 347,3**       | 2198,8<br>± 457,9**       | 1893,1<br>± 439,9**       | T2DMLF<KG<T2DMHF  |
| $\dot{V}O_24La/kg$<br>(ml//min/kgKG) | 14,5<br>± 3,8**           | 24,0<br>± 5,6             | 22,7<br>± 4,9             | T2DMLF<T2DMHF=KG  |
| $\dot{V}O_2peak$<br>(ml/min/kgKG)    | 20,0<br>± 4,8**           | 29,3<br>± 7,3             | 28,5<br>± 5,5             | T2DMLF<T2DMHF=KG  |

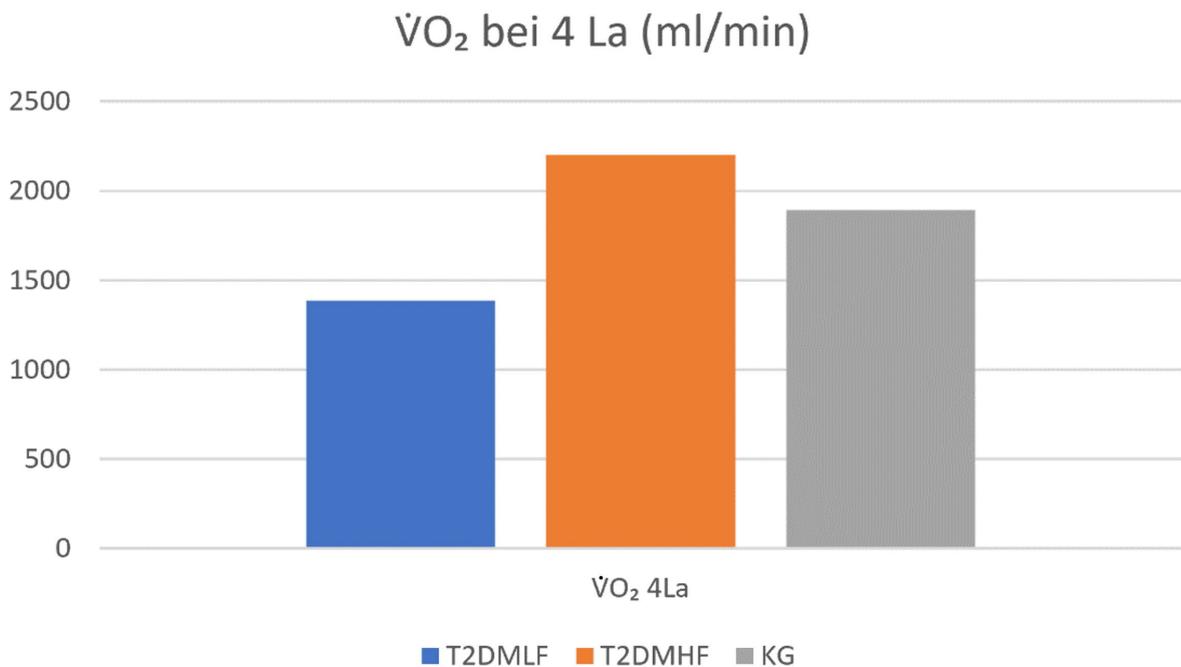
Die Daten in Tabelle 14 zeigen die Herzfrequenz (HF) in Ruhe, HF bei 4 mmol Laktat (HF 4La), sowie am Ende der Belastung (HF max.). Des Weiteren Blutdruck (RR) systolisch/diastolisch in Ruhe sowie am Ende der Belastung (RR max.), Laktat (La) in Ruhe, sowie am Belastungsende (La Ende) und Werte der Sauerstoffaufnahme absolute  $\dot{V}O_24La$

( $\dot{V}O_{24La}$ ), relative  $\dot{V}O_{24La}$  ( $\dot{V}O_{24La}/\text{kgKG}$ ) und relative  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $\dot{V}O_{2peak} \text{ ml/min/kgKG}$ ). Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgelistet.

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Sauerstoffaufnahme der verschiedenen Gruppen nach Fitnesszustand.



**Abbildung 5.** Vergleich der Sauerstoffaufnahme in ml/min/kgKG der einzelnen Gruppen bei 4mmol/l Laktat (blauer Balken) und zum Zeitpunkt der max. Belastung (oranger Balken). T2DMLF n = 23; T2DMHF n = 23; KG n = 27.



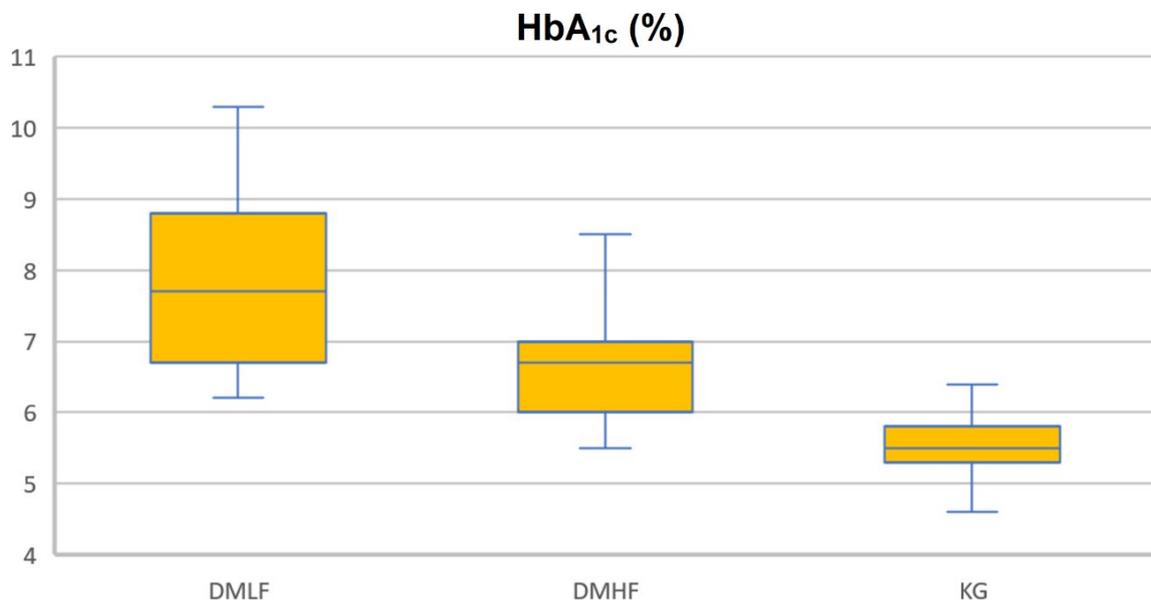
**Abbildung 6.** Vergleich der Sauerstoffaufnahme in ml/min der einzelnen Gruppen bei 4mmol/l Laktat. T2DMLF (Blau) n = 23; T2DMHF (orange) n = 23; KG (grau) n = 27.

#### 4.4. Glukosekonzentration und HbA<sub>1c</sub>-Werte

Die Blutzuckerwerte zeigten sich hochsignifikant niedriger in der KG und es gab keinen signifikanten Unterschied bei den beiden anderen Gruppen (s. Tabelle 15). Bei den HbA<sub>1c</sub>-Werten ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen allen drei Gruppen. Die T2DMLF-Gruppe zeigte hochsignifikant höhere HbA<sub>1c</sub>-Werten als die T2DMHF-Gruppe und diese wiederum signifikant höhere Spiegel als Patienten in der KG. (s. Abbildung 7).

**Tabelle 15.** Mittelwerte (x), und Standardabweichungen (s) der Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Werte bei den Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27). \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01, n.s. nicht signifikant.

| Parameter             | T2DMLF          | T2DMHF          | KG               | Signifikanzniveau |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Blutzucker [mg/dl]    | 179,4<br>± 61,5 | 155,0<br>± 37,6 | 91,9<br>± 15,7** | KG<T2DMLF=T2DMHF  |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | 8,02±1,54**     | 6,77±0,98**     | 5,53±0,41**      | T2DMLF>T2DMHF>KG  |



**Abbildung 7.** Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der HbA<sub>1c</sub>-Werte.

#### 4.5. Ergebnisse der anamnestisch erfassten körperlichen Aktivität (GPAQ)

Die Ergebnisse zeigten hochsignifikant niedrige GPAQ-Werte bei der T2DMLF-Gruppe im Vergleich zur T2DMHF-Gruppe (s. Tabelle 16). Dies zeigt die konkordante Selbsteinschätzung der Probanden mit dem tatsächlichen Fitnesszustand und den tatsächlichen Fitnessparametern.

**Tabelle 16.** Mittelwerte (x), und Standardabweichung (s) des „Global Physical Activity Questionnaire“ (GPAQ) in MET-Minuten pro Woche. Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF n = 23, T2DMHF n = 23 und KG n = 27. \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01., n.s. nicht signifikant.

|                          | T2DMLF         | T2DMHF        | KG           | Signifikanzniveau |
|--------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------------|
| GPAQ (MET-Minuten/Woche) | 470,4 ±268,2** | 823, 0 ±359,3 | 639,7 ±459,0 | T2DMLF<T2DMHF     |

#### 4.6. Ergebnisse der affektiv-emotionalen Testbatterie

Es konnten in folgenden Tests der affektiv-emotionalen Testbatterie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden: BDI, PANAS, STAI-X1. Signifikant höhere Werte beim STAI-X2 in der Kontrollgruppe gegenüber der T2DMLF-Gruppe konnten beobachtet werden. Diese Beobachtung zeigt höhere Werte der Ängstlichkeit bei der Kontrollgruppe als Charaktereigenschaft. Tabelle 17 fasst die Ergebnisse der affektiven Tests zusammen.

**Tabelle 17.** Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), und Standardabweichungen (s) der Ergebnisse der affektiven Testverfahren BDI, PANAS pos, PANAS neg, STAI-X1 und STAI-X2. Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27).  
\*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ , n.s. nicht signifikant.

| TEST      | T2DMLF       | T2DMHF       | KG            | Signifikanzniveau |
|-----------|--------------|--------------|---------------|-------------------|
| BDI       | 3,47 ± 4,11  | 5,82 ± 5,45  | 5,00 ± 3,89   | n.s.              |
| PANAS pos | 3,44 ± 0,52  | 3,36 ± 0,46  | 3,20 ± 0,48   | n.s.              |
| PANAS neg | 1,64 ± 0,47  | 1,77 ± 0,48  | 1,88 ± 0,51   | n.s.              |
| STAI-X1   | 34,95 ± 7,51 | 35,17 ± 8,19 | 36,66 ± 6,51  | n.s.              |
| STAI-X2   | 31,78 ± 8,20 | 35,86 ± 8,95 | 39,51 ± 8,62* | KG > T2DMLF       |

Tabelle 18 stellt die Ergebnisse der Korrelationen nach Pearson zwischen den affektiven Tests und den Fitnessparametern bei den Diabetikern dieser Studie (T2DMLF und -HF zusammen) dar.

**Tabelle 18.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern ( $\dot{V}O_2$  4La,  $\dot{V}O_2$  4La/kgKG und  $\dot{V}O_2$  peak) und Affekttests bei Diabetikern (n = 46). \*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ , n.s. nicht signifikant.

|                                      | BDI  | STAI-X1 | STAI-X2 | PANAS pos | PANAS neg |
|--------------------------------------|------|---------|---------|-----------|-----------|
| $\dot{V}O_2$ 4La<br>(ml/min)         | ,227 | ,072    | ,341    | -,206     | ,249      |
| $\dot{V}O_2$ 4La/kg<br>(ml/min/kgKG) | ,184 | ,181    | ,229    | -,075     | ,091      |
| $\dot{V}O_2$ peak<br>(ml/min)        | ,071 | ,192    | ,173    | -,005     | ,043      |

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern der Fitness und den Parametern des Affekts bei den Diabetikern gefunden werden.

#### 4.7. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Die Rohwerte des VLMT-Testergebnisses sind nach Alter und Geschlecht in Normtabellen sowohl für die T-Skala (T-Wert) als auch für die Prozentrangskala (PR) standardisiert. Im Allgemeinen wird am häufigsten die T-Skala bei psychokognitiven Leistungstests verwendet. Wurde ein individuelles Ergebnis (Rohwert) in einen T-Wert umgerechnet, gibt dieser T-Wert sofort die interpretierbare Position des Probanden im gemessenen Merkmal (Intervallskala-Niveau). Die Prozentrangskala hat kein Intervallskala-Niveau, sondern wie der Name mitteilt, eben nur das Rangskalen-Niveau. Beispielsweise bedeutet ein Prozentrang (PR) von 10, dass dieser Teilnehmer genauso stark oder stärker ist als die 10 Prozent der Testteilnehmer.

Für die vorliegende Studie ermöglicht die Prozentrangskala eine klarere Interpretation, um die individuellen Ergebnisse mit den standardisierten Ergebnissen zu vergleichen. In dieser Studie wurde ein  $PR \leq 30$  (T-Wert 45) als Cut-off gewählt, um Probanden mit schwacher Gedächtnisleistung zu identifizieren. Somit konnten auch diejenigen Testteilnehmer identifiziert werden, die noch nicht im pathologischen Bereich sind. PR-Werte von  $\leq 15$  (T-Wert 40) sind mit einer pathologischen Gedächtnisleistung verbunden.

**Tabelle 19.** Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen ( $s$ ) der Gesamtlernleistung der VLMT-Rohwerte. Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF ( $n = 23$ ), T2DMHF ( $n = 23$ ) und KG ( $n = 27$ ). \*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ , n.s. nicht signifikant.

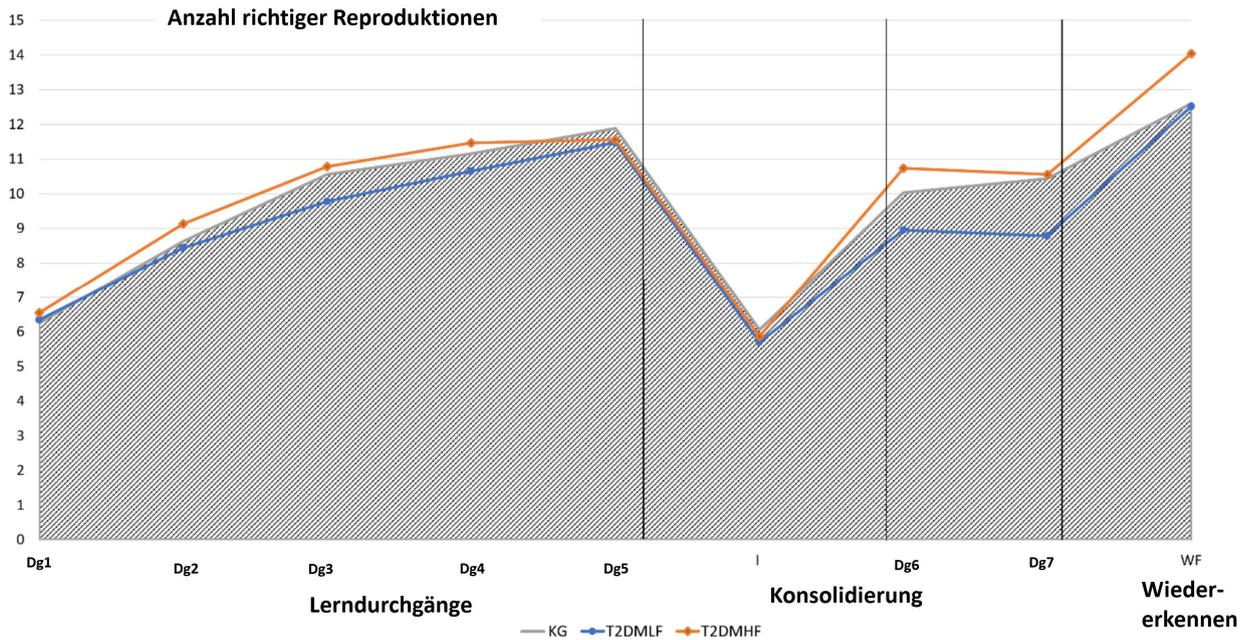
|  | <b>T2DMLF</b>        | <b>T2DMHF</b>         | <b>KG</b>           | <b>Signifikanzniveau</b> |
|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Lernen</b><br>$\Sigma$ Dg 1-Dg 5          | 46,69<br>$\pm 6,29$  | 49,52<br>$\pm 8,92$   | 48,48<br>$\pm 8,39$ | n.s.                     |
| <b>(Langzeit)konsolidierung</b><br>Dg 5-Dg 7 | 2,69<br>$\pm 2,54^*$ | 1,00<br>$\pm 2,15$    | 1,44<br>$\pm 1,82$  | T2DMLF>KG=T2DMHF         |
| <b>Wiedererkennen</b><br>W-F                 | 12,52<br>$\pm 2,48$  | 14,04<br>$\pm 1,29^*$ | 12,59<br>$\pm 2,89$ | T2DMHF>T2DMHF, KG        |

Bei der Gesamtlernleistung ( $\Sigma$ Dg1-Dg5: Summe richtiger Reproduktionen über alle 5 Lerndurchgänge) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den 3 Gruppen.

Die Rohwerte mit Referenz zu der Kapazität der Langzeitkonsolidierung (Dg 5-Dg 7) waren signifikant höher im T2DMLF-Kollektiv. Dies spiegelt einen größeren Informationsverlust nach der Interferenz wider. Ein höherer Rohwert entspricht hier einem niedrigerem T-Wert bzw. PR. Auf der anderen Seite waren die Rohwerte der Wiedererkennung (W-F) signifikant höher in der T2DMHF-Gruppe.

Abbildung 8 zeigt nun die Mittelwerte der einzelnen Gruppen über die Testung im Verlauf.

## Lernverlaufskurve



**Abbildung 8.** Lern und Gedächtnisleistung der drei Gruppen im Testverlauf. Die Abbildung zeigt den Mittelwert aller Durchgänge 1 bis 7 (Dg 1-Dg 7) sowie den Interferenzdurchgang (I) und die korrigierte Wiedererkennung (W-F). Die Lernleistungskurven der Diabetikergruppen sind aufgetragen gegen die Kontrollgruppe (schattierter Bereich). T2DMLF (Blau) n = 23; T2DMHF (orange) n = 23; KG (schattierter Bereich) n = 27.

Tabelle 20 stellt die Ergebnisse der prozentualen Ränge für Lernen, Konsolidierung und Wiedererkennung in den verschiedenen Gruppen dar.

**Tabelle 20.** Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), und Standardabweichungen (s) bei den Prozenträngen (PR) der Leistungsparameter der Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27). \*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ . n.s. nicht signifikant.

|                                       | T2DMLF            | T2DMHF           | KG               | Signifikanzniveau |
|---------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>PR-Lernen</b><br>Σ Dg 1-Dg 5       | 44,56<br>± 20,22  | 51,95<br>± 24,43 | 44,88<br>± 28,09 | n.s.              |
| <b>PR-Konsolidierung</b><br>Dg 5-Dg 7 | 30,52<br>± 28,04* | 53,21<br>± 30,55 | 46,92<br>± 30,86 | T2DMLF < T2DMHF   |
| <b>PR-Wiedererkennen</b><br>W-F       | 48,13<br>± 25,54* | 66,86<br>± 21,41 | 51,11<br>± 25,96 | T2DMLF < T2DMHF   |

Die Ergebnisse der PR-Werte der Gesamtlernleistung unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Σ Dg 1-Dg 5) in den drei Gruppen. Die Ergebnisse der PR-Werte zeigten jedoch signifikant niedrigere Werte in der T2DMLF-Gruppe verglichen mit der T2DMHF-Gruppe hinsichtlich der Konsolidierung (Dg 5-Dg 7) und Wiedererkennungslleistung (W-F), allerdings bestand kein signifikanter Unterschied zwischen T2DMHF und der Kontrollgruppe.

Tabelle 21 stellt die Ergebnisse der T-Werte für Lernen, Konsolidierung und Wiedererkennung in den verschiedenen Gruppen dar.

**Tabelle 21.** Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), und Standardabweichung (s) der T-Wert (T) der Leistungsparameter der Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27). \*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ . n.s. nicht signifikant

|                               | T2DMLF        | T2DMHF       | KG          | Signifikanzniveau    |
|-------------------------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|
| <b>T-Werte Lernen</b>         | 48,56         | 51,21        | 48,22       | n.s.                 |
| $\Sigma$ Dg 1-Dg 5            | $\pm 5,38$    | $\pm 7,68$   | $\pm 9,14$  |                      |
| <b>T-Werte Konsolidierung</b> | 40,56         | 48,56        | 47,48       | T2DMLF < T2DMHF      |
| Dg 5-Dg 7                     | $\pm 11,99^*$ | $\pm 11,48$  | $\pm 10,94$ |                      |
| <b>T-Werte Wiedererkennen</b> | 50,04         | 56,30        | 50,22       | T2DMHF > T2DMLF = KG |
| W-F                           | $\pm 9,15$    | $\pm 8,34^*$ | $\pm 9,28$  |                      |

Die T-Werte für Konsolidierung (Dg5-Dg7) fielen in der T2DMLF-Gruppe signifikant niedriger aus als in den anderen Gruppen. Die T-Werte für Wiedererkennen waren signifikant höher in der T2DMHF-Gruppe verglichen mit den anderen beiden Gruppen.

#### 4.7.1. Pearson-Korrelation im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (alle 3 Gruppen) konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen einer höheren  $\dot{V}O_2\text{peak}$  und einer niedrigeren Punktzahl (Rohwerte) bei Dg 5-Dg 7 beobachtet werden, was einen geringeren Informationsverlust und eine bessere Konsolidierungsfähigkeit bedeutet. Ebenso wurde eine positive Korrelation zwischen  $\dot{V}O_2\text{peak}$  und Dg 7 festgestellt, welches die freie Abrufleistung nach Verzögerung darstellt und eine höhere Kapazität der Konsolidierung bedeutet (s. Tabelle 22).

**Tabelle 22.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (Rohwerte) bei allen Probanden. n = 73. \*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ .

|                                     | VLMT               |           |       |      |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|-------|------|
|                                     | $\Sigma$ Dg 1-Dg 5 | Dg 5-Dg 7 | Dg 7  | W-F  |
| $\dot{V}O_2La$<br>(ml/min)          | ,096               | -,215     | ,131  | ,105 |
| $\dot{V}O_2La/kgKG$<br>(ml/min)     | ,209               | -,206     | ,185  | ,049 |
| $\dot{V}O_2\text{peak}$<br>(ml/min) | ,146               | -,284*    | ,251* | ,115 |

Die vorliegende Studie fand eine positive Korrelation zwischen dem  $\dot{V}O_2\text{peak}$  und der Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis, sowohl bei Diabetikern als auch Nicht-Diabetikern. In diesem Sinne kann bei den Ergebnissen festgehalten werden, dass niedrigere  $\dot{V}O_2\text{peak}$  – Werte mit niedrigeren PR-Werten der Konsolidierung  $\leq 30$  einhergehen, und damit weniger Leistung des Langzeitgedächtnisses vorhanden ist (s. Tabelle 23).

**Tabelle 23.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (PR) bei allen Probanden n = 73. \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01.

|                                 | VLMT        |           |      |      |
|---------------------------------|-------------|-----------|------|------|
|                                 | Σ Dg 1-Dg 5 | Dg 5-Dg 7 | Dg 7 | W-F  |
| $\dot{V}O_2La$<br>(ml/min)      | -,024       | ,218      | ,078 | ,080 |
| $\dot{V}O_2La/kgKG$<br>(ml/min) | -,139       | ,193      | ,160 | ,048 |
| $\dot{V}O_2peak$<br>(ml/min)    | -,086       | ,233*     | ,210 | ,117 |

Gleichzeitig konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass es eine Korrelation zwischen hohen T-Werten für Konsolidierung (>40) und hoher  $\dot{V}O_2peak$ -Kapazität gibt (s. Tabelle 24). Das unterstreicht die Theorie des positiven Effektes des Fitnesszustandes auf das Langzeitgedächtnis.

**Tabelle 24.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (T-Werte) bei allen Probanden n = 73. \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01.

|                                 | VLMT        |           |      |      |
|---------------------------------|-------------|-----------|------|------|
|                                 | Σ Dg 1-Dg 5 | Dg 5-Dg 7 | Dg 7 | W-F  |
| $\dot{V}O_2La$<br>(ml/min)      | -,032       | ,205      | ,121 | ,060 |
| $\dot{V}O_2La/kgKG$<br>(ml/min) | -,145       | ,197      | ,211 | ,016 |
| $\dot{V}O_2peak$<br>(ml/min)    | -,086       | ,270*     | ,163 | ,089 |

#### 4.7.2. Pearson-Korrelation bei T2DM-Probanden

Die Resultate dieser Studie zeigen bei Diabetikern eine hochsignifikante negative Korrelation nach Pearson zwischen dem  $\dot{V}O_2peak$  und den Rohwerten für Konsolidierung (Dg 5-Dg 7) und eine signifikante negative Korrelation zwischen relativer  $\dot{V}O_2$  bei 4mmol/L und Rohwerten für Konsolidierung im Sinne eines geringeren Informationsverlustes. Ebenso konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Werten für die absolute  $\dot{V}O_2$  bei 4mmol/L und besserer Wiedererkennungslleistung (W-F) gefunden werden (s. Tabelle 25).

**Tabelle 25.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (Rohwerte) bei Diabetikern. n = 46. \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01.

|                                  | VLMT        |           |      |       |
|----------------------------------|-------------|-----------|------|-------|
|                                  | Σ Dg 1-Dg 5 | Dg 5-Dg 7 | Dg 7 | W-F   |
| $\dot{V}O_24La$<br>(ml/min)      | ,192        | -,270     | ,264 | ,361* |
| $\dot{V}O_24La/kgKG$<br>(ml/min) | ,142        | -,308*    | ,250 | ,255  |
| $\dot{V}O_2peak$<br>(ml/min)     | ,025        | -,413**   | ,286 | ,281  |

In Bezug auf die Prozenträge zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen den hohen PR-Werten für Konsolidierung und besseren Werten der relativen  $\dot{V}O_24mmol/L$  und  $\dot{V}O_2peak$ . Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren  $\dot{V}O_2peak$ -Werten bzw. absoluter  $\dot{V}O_24 mmol/L$  und höheren PR-Werten der Wiedererkennung festgestellt werden (s. Tabelle 26).

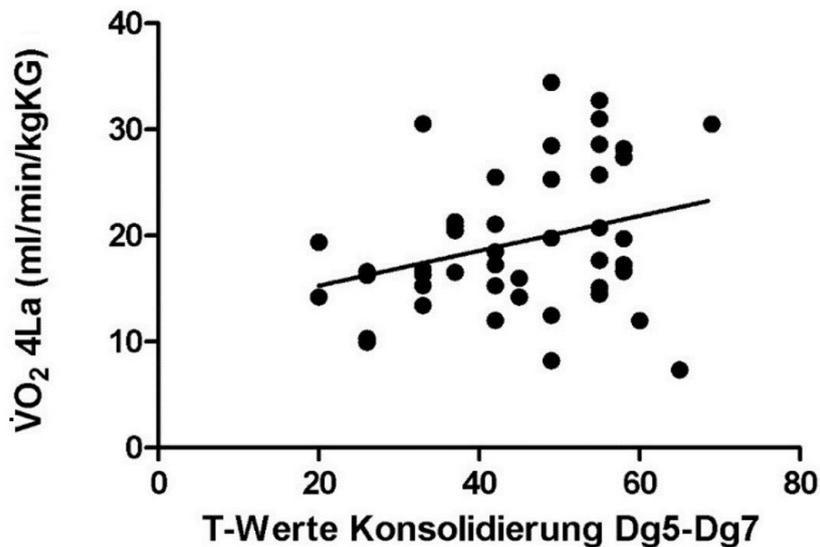
**Tabelle 26.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (PR) bei Diabetikern. n = 46. \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01.

|                                  | VLMT        |           |      |       |
|----------------------------------|-------------|-----------|------|-------|
|                                  | Σ Dg 1-Dg 5 | Dg 5-Dg 7 | Dg 7 | W-F   |
| $\dot{V}O_24La$<br>(ml/min)      | ,182        | ,272      | ,228 | ,336* |
| $\dot{V}O_24La/kgKG$<br>(ml/min) | ,163        | ,307*     | ,236 | ,263  |
| $\dot{V}O_2peak$<br>(ml/min)     | ,026        | ,370*     | ,270 | ,301* |

Die Ergebnisse der T-Werte zeigen eine hochsignifikante Korrelation zwischen hohen Werten der  $\dot{V}O_2peak$  und hohen T-Werten der Konsolidierung (s. Tabelle 27). Ebenso wird eine signifikante Korrelation zwischen relativer  $\dot{V}O_2$  bei 4mmol/L und höheren T-Werten bei der Konsolidierung beobachtet (s. Tabelle 27 und Abbildung 9).

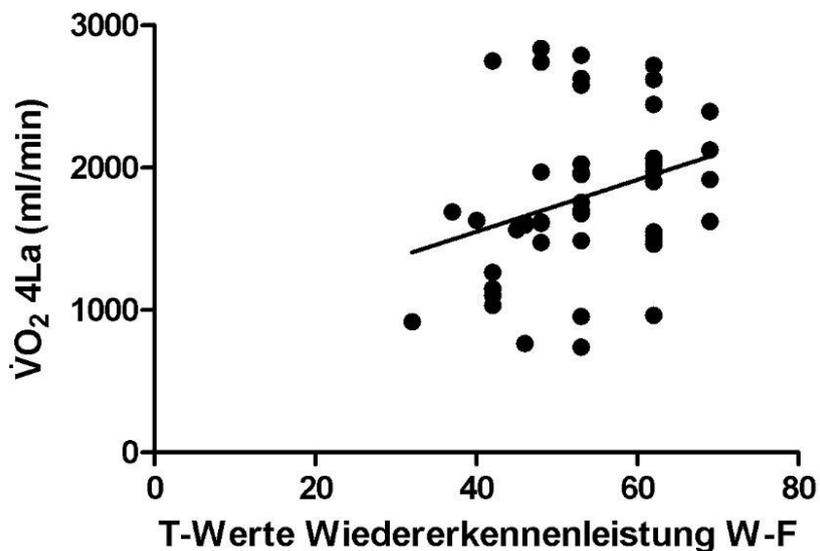
**Tabelle 27.** Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern ( $\dot{V}O_2 4La$ ) und Gedächtnisleistung (T-Werte) bei Diabetikern. n = 46. \*signifikant p<0,05; \*\* hochsignifikant p<0,01.

|                                  | VLMT        |           |       |       |
|----------------------------------|-------------|-----------|-------|-------|
|                                  | Σ Dg 1-Dg 5 | Dg 5-Dg 7 | Dg 7  | W-F   |
| $\dot{V}O_24La$ (ml/min)         | ,177        | ,245      | ,241  | ,293* |
| $\dot{V}O_24La/kgKG$<br>(ml/min) | ,178        | ,299*     | ,260  | ,212  |
| $\dot{V}O_2peak$<br>(ml/min)     | ,028        | ,401**    | ,293* | ,255  |



**Abbildung 9.** Signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen  $\dot{V}O_2 4La/kgKG$  und T-Werten für Konsolidierung. T2DM (n = 46), (r = 0,3, p = 0,04).

Zusätzlich wird eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren absoluten  $\dot{V}O_2 4La$  (ml/min) und hohen T-Werten bei der Wiedererkennung beobachtet (s. Tabelle 27, und Abbildung 10).



**Abbildung 10.** Signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen  $\dot{V}O_2 4La$  und T-Werten für Wiedererkennung. T2DM (n = 46), (r = 0,29, p = 0,006).

Schließlich wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren Werten der  $\dot{V}O_2 peak$  und besseren T-Werten von D7 beobachtet, was als bessere Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung bei höherer  $\dot{V}O_2 peak$  interpretiert wird.

### 4.7.3. VLMT und Alter

Die Leistungen im VLMT, speziell die Lernleistung und Wiedererkennensleistung, sind altersabhängig <sup>38</sup>. Die Ergebnisse dieser Dissertation konnten dies bestätigen und zeigten einen hochsignifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Lernkurve ( $\Sigma$  Dg 1-Dg 5) im Gesamtkollektiv ( $p=0,003$ ). Dieser Zusammenhang war im reinen Diabetiker-Kollektiv noch ausgeprägter ( $p<0,001$ ). (s. Tabelle 28). Andererseits wurde nur bei Diabetikern eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen Alter und Wiedererkennungsleistung gefunden, was die Auswirkungen der Erkrankung auf ältere Menschen belegt.

**Tabelle 28.** Korrelationen (Pearson) zwischen Alter und Gedächtnisleistung (Rohwerte) bei Diabetikern.  $n = 46$ . \*signifikant  $p<0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p<0,01$ .

| Leistungsore | VLMT               |         |           |       |         |         |       |         |
|--------------|--------------------|---------|-----------|-------|---------|---------|-------|---------|
|              | $\Sigma$ Dg 1-Dg 5 |         | Dg 5-Dg 7 |       | Dg 7    |         | W-F   |         |
| Gruppe       | Alle               | T2DM    | Alle      | T2DM  | Alle    | T2DM    | Alle  | T2DM    |
| Rohwerte     | -,338**            | -,537** | ,232*     | ,205  | -,457** | -,499** | -,107 | -,318*  |
| PR           | -,148              | -,498** | -,257*    | -,226 | -,331** | -,495** | -,112 | -,337** |
| T-Werte      | -,097              | -,454** | -,291*    | -,223 | -,316   | -,389** | -,060 | -,450** |

In der Konsolidierungsphase (Dg 5-Dg 7) wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Konsolidierung im Gesamtkollektiv beobachtet, aber nicht bei den Diabetikern. Mit anderen Worten, der Diabetes scheint keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse bei der Wirkung von Alter auf die Konsolidierung zu haben.

Schließlich fand sich im Gesamtkollektiv ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang zwischen Alter und D7 (Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung). Besonders signifikant war die Korrelation in der T2DM-Gruppe. Das bedeutet, dass ältere Patienten nach Verzögerung zwar ein schlechteres Erinnerungsvermögen haben, dieses ist bei assoziiertem Diabetes jedoch besonders schlecht.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Fitnesszustand, Gedächtnisleistung und der Prävalenz von affektiven Störungen bei T2DM-Patienten untersucht und mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt.

Erstens: Sportaktive Diabetiker zeigen im Vergleich zu inaktiven Diabetikern bessere Glukosestoffwechsel (niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Werte). Dies konnte bestätigt werden. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub>-Wert, körperlicher Fitness und Gedächtnisleistung bestätigt.

Zweitens: Diabetiker weisen eine höhere Angstsymptomatik gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe auf. Es wurde keine Assoziation beobachten.

Drittens: Regelmäßige Ausdauerbelastungen bei sportaktiven Diabetikern führen zu verbesserten Fitnessparametern, die mit besserer Gedächtnisleistungen sowie mit besserer Wertung in den affektbezogenen Tests einhergehen. Die vorliegenden Daten zeigten, dass Diabetiker mit einer hohen körperlichen Leistungsfähigkeit eine bessere Gedächtnisleistung hatten als Diabetiker in der Gruppe mit niedriger Fitness. Allerdings ohne Korrelat in affektbezogenen Tests.

Viertens: Nicht-sporttreibende Typ-2-Diabetiker zeigen unabhängig von einer medikamentösen Diabetes-Behandlung höhere Scores in affektiven Tests als sporttreibende Diabetiker. Es wurden in den untersuchten Gruppen keine signifikativen Unterschiede diesbezüglich gefunden (keine höhere Prävalenz von Angststörung und Depression).

Fünftens: Durch regelmäßige körperliche Aktivität unterscheiden sich Diabetiker nicht von einer gesunden, inaktiven Kontrollgruppe in Bezug auf ihre Gedächtnisleistung. Die Studie zeigte sogar, dass Diabetiker mit einer hohen körperlichen Leistungsfähigkeit eine bessere Leistung im Gedächtnistest hatten als nicht-diabetische Kontrollpersonen.

### 5.1. Auswirkung körperlicher Aktivität auf Kognition

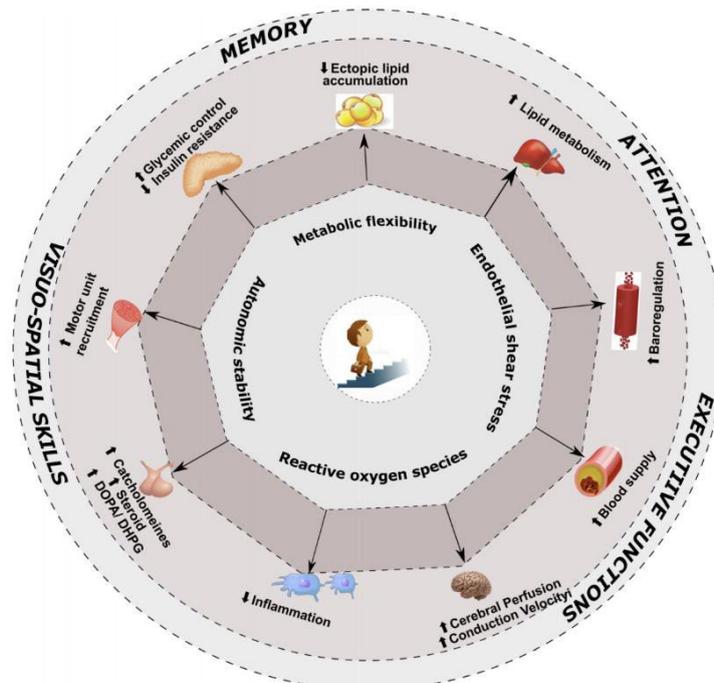
In den 80er Jahren konnte in ersten internationalen Untersuchungen der Einfluss von muskulärer Arbeit auf die Hämodynamik in Gehirnarealen bewiesen werden. Hier zeigte sich, dass dynamische muskuläre Beanspruchung, wie bei Tretkurbelarbeit mit 25-100 Watt, hochsignifikante Durchblutungszunahmen im Gehirn mit sich bringen<sup>50</sup>.

Durch den Einsatz von modernen Methoden, wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) konnte in zahlreichen

Untersuchungen eine erhöhte zerebrale Vaskularisierung durch den Einfluss von dynamischer, körperlicher Aktivität nachgewiesen werden <sup>51,52</sup>. Auch der Stoffwechsel im Gehirn wird durch körperliche Arbeit verändert. Eine Arbeit aus den 90er Jahren von Herzog konnte zeigen, dass nach 30-minütiger dynamischer Arbeit und einer Belastungsintensität von 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme in gewissen Gehirnabschnitten ein Rückgang des Glukoseumsatzes auftritt, in anderen eine Zunahme des Glukoseumsatzes <sup>53</sup>.

Kürzlich zeigten Scheef et al. wie nach sechsmonatigem Ausdauertraining bei gesunden Menschen eine divergente Auswirkung von Sport mit einer Volumenreduktion der Amygdala und einer Volumenzunahme im Hippocampus einhergehen <sup>54</sup>.

Chandrasekaran et al. integrieren in ihr Schema (s. Abbildung 11) die wichtigsten positiven physiologischen Effekte, wenn längere Zeiträume körperlicher Inaktivität während des Sitzens am Arbeitsplatz unterbrochen werden. Diese physiologischen Wirkungen spiegeln sich in einer Verbesserung der postprandialen Hyperglykämie, der Insulinresistenz, der Entzündungsmarker (insbesondere Interleukin-6), der hormonellen Regulation (Cortisol, Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und Dihydroxyphenylglycol (DHPG)) sowie des kortikalen und peripheren arteriellen Blutflusses wider. Die Autoren setzen diese Veränderungen mit einer Abnahme der kognitiven Beeinträchtigung durch eine sitzende Lebensweise in Verbindung. Die intermittierende körperliche Aktivität mit geringer bis mäßiger Intensität kann die kognitive Funktion verbessern, indem die vaskulären und hormonellen Auswirkungen, die mit längerem Sitzen verbunden sind, gemildert werden <sup>23</sup>.



**Abbildung 11.** Physiologisches Wechselrad, das die Auswirkungen einer Unterbrechung des Sitzens mit körperlicher Aktivität am Arbeitsplatz auf plausible physiologische Systeme und kognitive Funktionen zeigt <sup>23</sup>.

Des Weiteren hat man festgestellt, dass die positive Wirkung von Bewegung auf die Neurogenese mit der Ansammlung von Laktat zusammenhängt, die während des Trainings durch die Erhöhung der Glykolyse in Muskelzellen auftritt<sup>55</sup>. In der neurogenen Nische spielt Laktat eine grundlegende Rolle bei der Modulation molekularer Wege der Angiogenese, sowie der neuronalen Erregbarkeit und Plastizität. Auf der anderen Seite detektieren Gliazellen unter Bedingungen eines hohen Energiebedarfs neuronale Aktivität, indem sie die Freisetzung von Glutamat aus Neuronen verfolgen und schnell durch Glykolyse reagieren, um Neuronen mit der notwendigen Energie in Form von Laktat zu versorgen<sup>55,56</sup>.

Es ist anzunehmen, dass die beschriebenen hämodynamischen und metabolischen Veränderungen im Gehirn in Verbindung mit körperlicher Arbeit auch die psychische und kognitive Leistungsfähigkeit des Gehirns beeinflussen. Als ursächlich angesehen werden hierfür veränderte Neurotransmitterkonstellationen sowie Neuropeptide<sup>57-59</sup>. So konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte zerebrale Durchblutung u.a. zu einem vermehrten Angebot von biochemischen Substanzen wie z.B. IGF-1 (Insulin-like growth factor) oder BDNF (brain derived neurotrophic factor) führt<sup>60</sup>. IGF-1, ein potenter Überlebensfaktor für Neuronen und Oligodendrozyten, ist am neuronalen Wachstum und an der Differenzierung beteiligt. Darüber hinaus scheint IGF-1 an der neuroprotektiven Wirkung von körperlichem Training beteiligt zu sein, indem es die Synthese von BDNF-mRNA im Gehirn induziert, wodurch der Plastizitätsmechanismus des Gehirns verändert wird<sup>61</sup>. Die Produktion des BDNF und seiner m-RNA nehmen, speziell im Hippocampus nach körperlicher Bewegung signifikant zu<sup>62</sup>. Ein genügend hoher BDNF-Spiegel im Gehirn ist scheinbar eine Voraussetzung für den Erhalt neuronaler Funktionen und für Langlebigkeit. Eine Mindestmenge an muskulärer Aktivität ist nötig, um ausreichende Serumspiegelwerte von BDNF zu erhalten und damit Neuroplastizität zu sichern<sup>60</sup>. Obwohl das Gehirn die Hauptquelle für BDNF ist, wird vermutet, dass die Enzyme Irisin, Cathepsin B oder aus der Leber stammendes  $\beta$ -Hydroxybutyrat, die während körperlicher Aktivität von Muskeln ausgeschieden werden, BDNF positiv beeinflussen<sup>23</sup>.

Neurotrophe Faktoren wie BDNF wirken außerdem neuroprotektiv und verringern den oxidativen Stress<sup>57</sup>. Durch BDNF werden neue Dendriten aber auch neue Nervenzellen und Gefäße besonders im Hippocampus und in der subventrikulären Zone (SVZ) gebildet. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Bergman et al. konnte mittels MRT gezeigt werden, dass Büroarbeit am Laufband-Schreibtisch nach 13 Monaten zu signifikant größerem Hippocampusvolumen führt, als nach üblicher sitzender Schreibtischarbeit<sup>63</sup>. Übermäßiges Sitzen kann sich daher nachteilig auf den medialen Temporallappen auswirken, was auf eine verringerte neuronale Langzeitpotenzierung (LTP), verringerten zerebralen Blutfluss und synaptische Plastizität zurückgeführt werden kann. Es wird postuliert, dass diese Verringerung

zu frühem kognitivem Rückgang und Demenz führt. Das Abbrechen von längerem Sitzen oder ein Training führt zu einer erhöhten sympathischen Aktivität, vermittelt insbesondere durch DOPA und einem Metaboliten von Noradrenalin das DHPG. Diese Katecholamine im Gehirn führen zur Aktivierung der retikulären Formationen und zur einer Funktionssteigerung des Frontallappens <sup>23</sup>.

Auswirkungen von Ausdauerbelastung auf Gedächtnisprozesse und Stimmungslagen werden insbesondere mit der Freisetzung von neurotrophen Faktoren wie BDNF, IGF-1 oder VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) in Zusammenhang gebracht. Durch einen gesteigerten Energieverbrauch, z.B. durch körperliche Belastung, nehmen diese Faktoren im zirkulierenden Blut zu <sup>64,65</sup>. Diese wiederum können die Zellproliferation, das Zellwachstum oder die neuronale Entwicklung und Funktion fördern <sup>61</sup>.

Zudem zeigten Studien, dass körperliche Aktivität protektive Mechanismen an Nerven, Gefäßen, Immunsystem und Gehirn auslösen kann. Dies wiederum kann Krankheiten verhindern <sup>66,67</sup>. Andere Studien konnten beweisen, dass durch körperliche Aktivität der mit dem Altern verbundene kognitive Verfall verringert <sup>68</sup> und das Risiko für Demenz (vaskulärer und nicht-vaskulärer Genese) gehemmt werden kann <sup>69</sup>.

In den letzten Jahrzehnten ist die klinische Untersuchung von Gedächtnisleistungen in den Fokus der neuropsychologischen Diagnostik geraten, da Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen oftmals bei akuten oder chronischen Alterationen und Schädigungen des ZNS vorkommen <sup>38</sup>.

Als Grundfunktion kognitiver Leistungen wird das Gedächtnis nicht als einheitliche Funktion verstanden, sondern es finden sich eine Reihe von Einteilungen in Gedächtnissysteme. Die Unterteilung in das zeitabhängige und inhaltsabhängige Gedächtnis hat sich für die Definition bewiesen. Die Untersuchung zeitlicher Aspekte des Gedächtnisses hat zu der Differenzierung von Kurz- und Langzeitgedächtnis (KZG vs. LZG) geführt <sup>70</sup>. Danach geht man davon aus, dass die Speicherdauer von Informationen im KZG auf max. eine Minute begrenzt ist und es eines zusätzlichen Prozesses bedarf (der Konsolidierung), um Informationen langfristig zu speichern. Für das KZG relevante neuronale Strukturen sind im präfrontalen und im parietalen Cortex lokalisiert. Das LZG wird in deklarativ und non-deklarativ differenziert. Die beiden Formen unterscheiden sich dahingehend, dass deklarative Gedächtnisprozesse bewusst stattfinden, hingegen non-deklarative Gedächtnisprozesse unbewusst sind <sup>38</sup>.

Entscheidend für die Funktion des deklarativen Gedächtnisses ist die Intaktheit mesialer temporaler Strukturen (z.B. Hippocampus). Für das non-deklarative Gedächtnis sind mehrere Hirnstrukturen verantwortlich (u.a. Basalganglien, Kleinhirn, Neocortex).

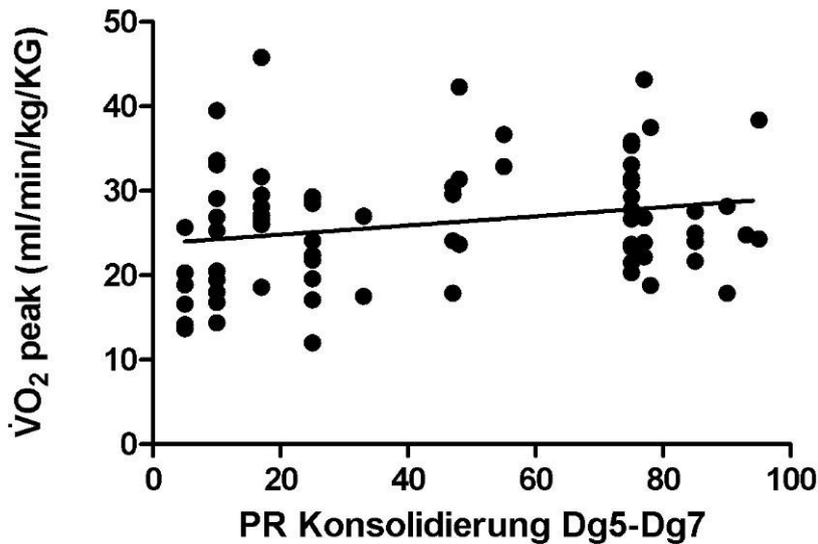
Als Subkategorien des deklarativen Gedächtnisses werden das semantische (für Fakten) und das episodische (für Ereignisse) Gedächtnis verstanden.

Gedächtnisaussetzer und durch Stress ausgelöste Gedächtnisblockaden sind uns aus dem Alltag bekannt und können jedem gesunden Individuum zugerechnet werden. Jedoch sind ausgeprägte und anhaltende Gedächtnisausfälle mit bestimmten Hirnschäden oder psychiatrischen Krankheitsbildern verbunden. Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen sind unspezifische Leitsymptome der meisten akuten und chronischen ZNS-Erkrankungen <sup>38</sup>.

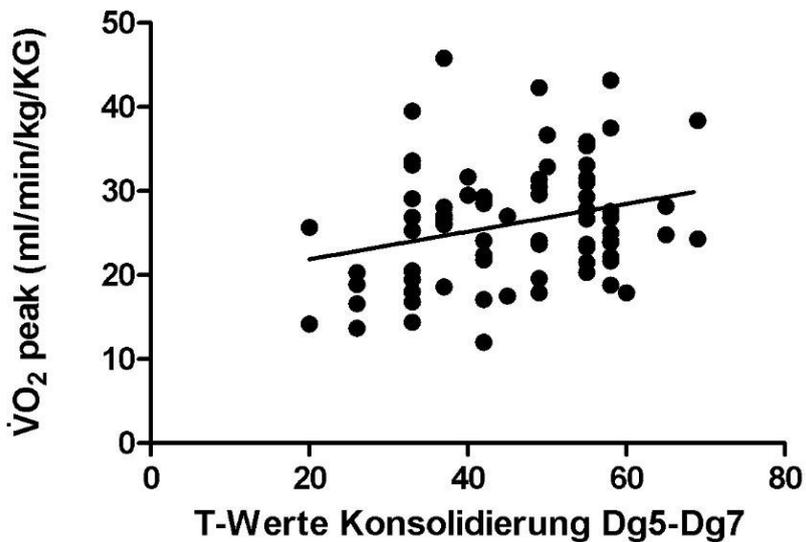
In diesem Zusammenhang haben die Untersuchungen dieser Studie gezeigt, dass ein guter Fitnesszustand signifikativ mit einer besseren Gedächtnisleistung zusammenhängt. Die Gedächtnisleistung, stellvertretend für die Kognition, wurde mittels VLMT-Test überprüft.

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) untersucht das deklarative episodische Gedächtnis. Helmstaedter et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass temporolimbische Strukturen, d.h. die mesialen Anteile wie Hippocampus und Parahippocampus und die assoziierten kortikalen Anteile des Temporallappens maßgeblich für deklarative Gedächtnisprozesse verantwortlich sind <sup>38</sup>. Es ist bekannt, dass der Hippocampus als Weichensteller für den kortikalen Informationsfluss dient. Er steuert indirekt die exekutiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Inhibition, Aufgabenmanagement, Planen, Überwachen und Kodieren von Informationen <sup>39</sup>. Die hippokampale Formation ist grundlegend für die Gedächtniskonsolidierung, da im Hippocampus Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammenfließen, verarbeitet und von dort zum Kortex zurückgesandt werden <sup>71</sup>.

Bezüglich der Ergebnisse des VLMT der hier vorliegenden Studie bestätigte sich ein Einfluss von Bewegung auf die Kognition und somit auf das deklarative Gedächtnis, denn es wurden positive Korrelationen (s. Abbildung 12 und 13) zwischen  $\dot{V} O_2\text{peak}$  und PR ( $p = 0,04$ ) - und T-Werte ( $p = 0,02$ ) für Konsolidierung (Dg 5-Dg 7) im Gesamtkollektiv gefunden.



**Abbildung 12.** Signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen  $\dot{V}O_2$ peak und PR für Konsolidierung. Gesamtkollektiv ( $n = 73$ ) ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ).



**Abbildung 13.** Signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen  $\dot{V}O_2$ peak und T-Werte für Konsolidierung. Gesamtkollektiv ( $n = 73$ ) ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ).

Ähnliche Ergebnisse berichteten Wu et al. Sie führten eine systematische Übersicht durch, bei der die Effekte regelmäßigen moderaten Trainings auf das Gedächtnis bei älteren Erwachsenen mit Kontrollgruppen ohne Training oder nur leichter Trainingsintensität verglichen wurde. Obwohl die Trainingsarten, die Häufigkeit und die Dauer unterschiedlich waren, wurden in der moderaten Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei älteren Probanden signifikante Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses, des unmittelbaren Gedächtnisses und des Kurzzeitgedächtnisses festgestellt. Dieser positive Effekt war beim Langzeitgedächtnis und beim verbalen Gedächtnis weniger ausgeprägt<sup>72</sup>. In einer aktuellen

Studie zeigten Soshi et al. bei der funktionalen MRT eine Zunahme des Volumens der Grauen Substanz (GS) im präfrontalen Cortex (PFC) und des Hippocampus nach 3-monatigem moderatem Training (90 Minuten pro Woche), verbunden mit einer mit dem Trail Making Test (TMT) bewerteten kognitiven Verbesserung bei gesunden älteren Menschen. Dies zeigt das hohe Plastizitätspotential des PFC und des Hippocampus bis ins hohe Alter. Daher ist es wichtig sportliche Aktivität durchzuführen, um die Plastizität im höheren Alter beizubehalten <sup>73</sup>.

## **5.2. Alter, Diabetes und Kognition**

Beim Menschen ist der altersbedingte Rückgang der kognitiven Funktionen mit Veränderungen hauptsächlich im präfrontalen Kortex und Hippocampus verbunden <sup>74</sup>. Es wurden verschiedene Mechanismen vorgeschlagen, um die durch den normalen Alterungsprozess hervorgerufenen Veränderungen zu erklären. Dazu gehören: Mitochondriale Dysfunktion, intrazelluläre Akkumulation von Proteinen, Nukleinsäuren und Lipiden (die durch Oxidation geschädigt sind), dysregulierter Energiestoffwechsel, gestörte zelluläre „Abfallbeseitigungs“-Mechanismen (Lysosomen-Autophagie und Proteasom-Funktionalität), veränderte Signalgebung der adaptiven Stressreaktion, DNA-Reparaturfehler, Deregulierung der neuronalen Calciumhomöostase, Stammzelledepletion und Inflammation. Da die Gehirnfunktion auf der Konnektivität des neuronalen Netzes basiert, manifestieren sich die Auswirkungen des Alterns im Grad der synaptischen Plastizität, was durch den altersbedingten Rückgang der Anzahl der Synapsen und die abweichende synaptische Übertragung in verschiedenen Hirnregionen belegt wird <sup>75</sup>. Darüber hinaus ist im alternden Gehirn eine erhöhte Neuroinflammation vorhanden, die durch Gliazellen erzeugt wird und zu Veränderungen der neuronalen/synaptischen Funktion beitragen kann. Das Gehirn gilt seit langem als privilegiertes Immunorgan, das mit einer eigenen Untergruppe von Zellen ausgestattet ist, den Mikroglia, die für die spezifische Immunantwort des Gehirns verantwortlich sind. Im alternden Gehirn tritt eine Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen und ihren Modulatoren auf. Diese Veränderungen korrelieren mit dem Zustand der Mikroglia, die als „geprimte“ Mikroglia bezeichnet werden. Die "geprimten" Mikroglia zeichnen sich durch eine erhöhte basale Expression von Entzündungsmarkern und -mediatoren, eine verringerte Aktivierungsschwelle, eine Verschiebung in einen proinflammatorischen Zustand und durch eine übertriebene Entzündungsreaktion nach Immunaktivierung aus. Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass Astrozyten die Neuroinflammation fördern <sup>21</sup>. Eine Reihe von Genen, deren Transkriptionsprofil nach dem 40. Lebensjahr abnimmt, wurde im menschlichen frontalen Kortex von Personen zwischen 26 und 106 Jahren identifiziert. Diese Gene kodieren die Expression von Rezeptoren von Neurotransmittern, die für die synaptische Plastizität grundlegend sind, sowie die Expression von Genen, die die Freisetzung und das Recycling synaptischer Vesikel vermitteln <sup>76</sup>.

Verschiedene Quellen haben gezeigt, dass Menschen mit T2DM ein doppelt so hohes Risiko haben, an vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz zu erkranken<sup>14,77</sup>. In diesem Sinne wurde kognitive Dysfunktion als wichtige Komorbidität von T2DM identifiziert<sup>10,12,78</sup>. Darüber hinaus wurde eine Inzidenz von T2DM bei schizophrenen Patienten von bis zu 50 % berichtet, was auf einen multifaktoriellen und komplexen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen schließen lässt<sup>12</sup>.

Die Assoziation von Hirnatrophie, vorzeitiger Hirnalterung und Gefäßläsionen wurde bei T2DM identifiziert. Diese korrelieren mit Symptomen kognitiver Dysfunktion, wie z. B. Verringerung der Verarbeitungsgeschwindigkeit oder Gedächtnisveränderungen, die auf einen neurodegenerativen Verlauf hinweisen<sup>13,78,79</sup>. Die in Kapitel 3.7.3. (Tabelle 28) präsentierten Ergebnisse dieser Dissertation zeigten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter des Gesamtkollektivs und der Konsolidierung (T-Wert Dg5 – Dg7  $p = 0,01$ , PR Dg5 – Dg7  $p = 0,02$ ) und eine hochsignifikante negative Korrelation mit dem PR ( $p = 0,004$ ) der Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (PR-Dg7). Bei T2DM war die hochsignifikante negative Korrelation zwischen Alter und PR-Dg7 deutlich ausgeprägter. Zusätzlich gab es hochsignifikante negative Korrelationen bei der Lernleistung (PR- $\Sigma$ Dg 1-Dg 5  $p < 0,01$ ) und der Wiedererkennung (PR-WF  $p < 0,001$ , T- Wert WF  $p < 0,001$ ), die die Rolle von T2DM als bestimmenden Faktor bei Gedächtnisstörungen belegen.

### **5.3. Fitness, T2DM und Gedächtnisfunktion**

Es ist anzunehmen, dass regelmäßige sportliche Aktivität den Krankheitsverlauf bzw. die Komorbidität des T2DM verzögern kann, da bei körperlicher Betätigung der hohe Glukosespiegel abgebaut und dadurch die Quelle der freien Radikale reduziert werden kann. Außerdem erhöht körperliche Aktivität die antioxidative Kapazität<sup>22</sup>.

Bei bestehendem T2DM wird gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft eine Kombination aus regelmäßigem Kraft- und Ausdauersport empfohlen<sup>80</sup>. Bereits nach 20-30 min. Muskularbeit wird der transmembranöse Glukosetransport gesteigert. Durch Stimulation der Translokation von Glukosetransportern wie z.B. GLUT-4 aus intrazellulären Kompartimenten kommt es dann zur Blutzuckersenkung. Um einen dauerhaften positiven Effekt auf den Glukosetransport zu erhalten, ist eine muskuläre Belastung an mindestens drei Tagen pro Woche empfohlen. Von der Trainingsintensität sollte ein moderates Ausdauertraining gewählt werden (ca. 50-60% der max. Herzfrequenz, aerober Trainingsbereich). Zusätzlich kann Kraftsport getätigt werden, um die fettfreie Masse zu erhöhen, was in einer verminderten Insulinresistenz resultiert<sup>30,80,81</sup>.

T2DM führt zu tiefgreifenden Veränderungen im Muskel- und Fettgewebe, die sich direkt negativ auf die Struktur und Funktion auswirken. Bei der quergestreiften Muskulatur ist der Glukoseverbrauch, der unter normalen Bedingungen bis zu 85% erreicht, durch den Fettsäureanstieg infolge der Lipolyse deutlich verringert <sup>18</sup>. Im Gegenzug erhöhen diese Fettsäuren beim Eintritt in den Muskel ihre Oxidation, wodurch die Verwendung von Glukose durch den Muskel reduziert wird. Es wurde eine inverse Korrelation zwischen HbA<sub>1c</sub>-Spiegel und ATPase-Aktivität gefunden, was wiederum zu einer geringeren Insulinsensitivität führt und den Teufelskreis komplettiert. Aus struktureller Sicht wurde bei Diabetikern eine 16%ige Abnahme der quergestreiften Typ-1-Muskelfasern festgestellt, die durch einen hohen oxidativen Stoffwechsel gekennzeichnet sind und eine Widerstandsfähigkeit bei der Muskelaktivität verleihen. Ebenso gibt es eine 49%ige Zunahme in den Muskelfasern mit schnellem glykolytischem Stoffwechsel, die eine viel geringere metabolische Effizienz aufweisen <sup>82</sup>.

Auf der Ebene des Fettgewebes begünstigt der durch die Insulinresistenz erzeugte metabolische Stress die Umwandlung von Präadipozyten in Makrophagen, sowie die Sekretion kleiner Mengen an TNF (Tumornekrosefaktor), das Präadipozyten zur Produktion von MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein) anregt, welches wiederum den Eintritt von Monozyten erhöht. Darüber hinaus erzeugt die Vergrößerung der Adipozyten Schäden durch "oxidativen Stress", der durch übermäßige Lipolyse ausgelöst wird. Mit anderen Worten, die Entzündung des Fettgewebes ist ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung einer Insulinresistenz <sup>18</sup>.

Ein systematischer Review von Wang, der 18 Studien umfasste und die Informationen von insgesamt 2369 Probanden analysierte, ergab, dass die regionale zerebrale Perfusion von Patienten mit T2DM signifikant verändert ist. Obwohl die betroffenen Hirnareale zwischen verschiedenen Studien variieren, fand sich der konsistenteste Befund im Okzipitallappen, der mit Beeinträchtigungen der visuell-räumlichen Funktion und des visuellen Gedächtnisses einherging. Weitere betroffene Bereiche waren der Hippocampus und das sogenannte Default Mode Network, das für einen Großteil der Aktivitäten verantwortlich ist, die während der Ruhe des Geistes ausgeführt werden. Diese Gruppe von Gehirnregionen ist eng mit Lern- und Gedächtnisstörungen verbunden <sup>83</sup>.

Mögliche biologische Mechanismen im Zusammenhang mit Gedächtnisstörungen und T2DM umfassen chronische Hyperglykämie, Insulindysregulation, insulinabbauende Enzymexpression und schwere hypoglykämische Ereignisse. Weitere gemeinsame Determinanten von T2DM und Gedächtnisstörungen sind Gesundheitsverhalten, sozioökonomische Faktoren, Bluthochdruck und andere Komorbiditäten <sup>11,84</sup>.

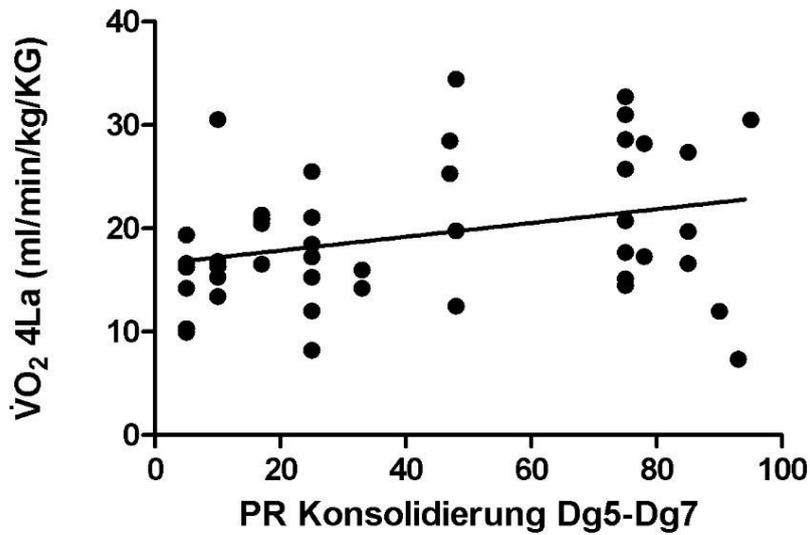
In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Konsolidierung, Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und Wiedererkennensleistung zwischen T2DMHF und T2DMLF-Patienten beim VLMT gezeigt werden.

Ein auffälliger Wert bei der Konsolidierung und beim Wiedererkennen kann somit auf einen Schwerpunkt der Gedächtnisstörung beim Arbeitsgedächtnis und der Datenakquisition beim T2DMLF-Kollektiv hinweisen <sup>38</sup>.

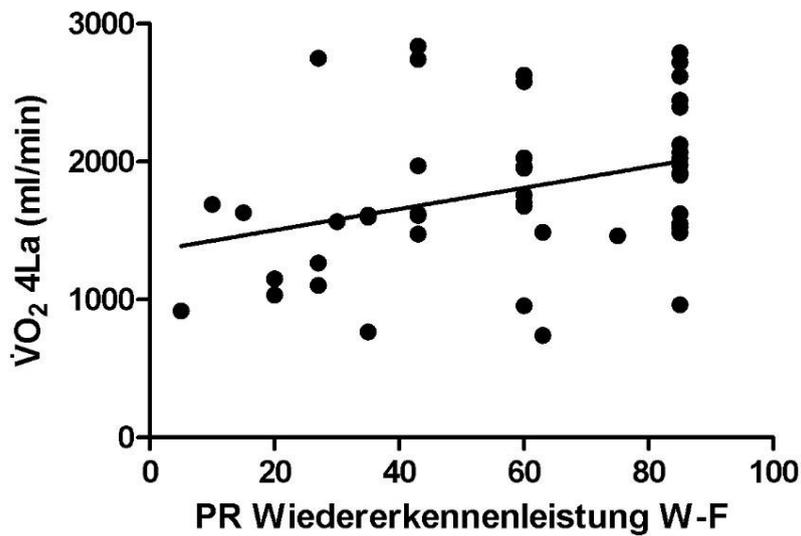
Eine depressive Symptomatik im Sinne einer Major Depressive Disorder (MDD) kann die Parameter des VLMT beeinflussen. Es lässt sich ein Zusammenhang zwischen der verbalen Gedächtnisleistung und dem Grad der Depression feststellen <sup>38</sup>. In diesem Kontext sind die Ergebnisse der Affekttests der hier vorliegenden Arbeit interessant. Es gab in den untersuchten Gruppen keine signifikativen Unterschiede bezüglich der Prävalenz von Angststörung und depressiver Symptomatik. So dass hier davon ausgegangen werden kann, dass es bezüglich der kognitiven Vergleiche keinen Bias durch den Faktor Depression gibt.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Dauer der bestehenden Diabeteserkrankung und Kognition ist derzeit nicht eindeutig geklärt, welches Stadium von Diabetes kognitive Funktionsstörungen verursacht und wie sie sich im Laufe der Zeit entwickeln. Nach Aussagen von Kour et al., erleiden die Patienten vor der bestätigten Diagnose eines T2DM, einen prädiabetischen Zustand, in dem Anzeichen einer Glukoseintoleranz mit Anfällen von Hyper- und Hypoglykämie vorliegen, welche bekanntlich zu den am stärksten ausgeprägten Funktionsstörungen führen können <sup>85</sup>. Im Kollektiv der Dissertation hatten die Patienten eine durchschnittliche Erkrankungszeit von 7,1 +/- 5,0 Jahren hinter sich. Hinsichtlich dieses Wertes gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diabetes-Gruppen ( $p = 0,46$ ). Dies schließt den Einfluss der Erkrankungsdauer auf die kognitiven Testergebnisse aus.

Interessanterweise zeigte die hier vorliegende Studie positive Korrelationen (s. Abbildung 14 und 15) zwischen einer besseren Gedächtnisleistung und submaximalen  $\dot{V}O_2$ -Werten bei Diabetikern.



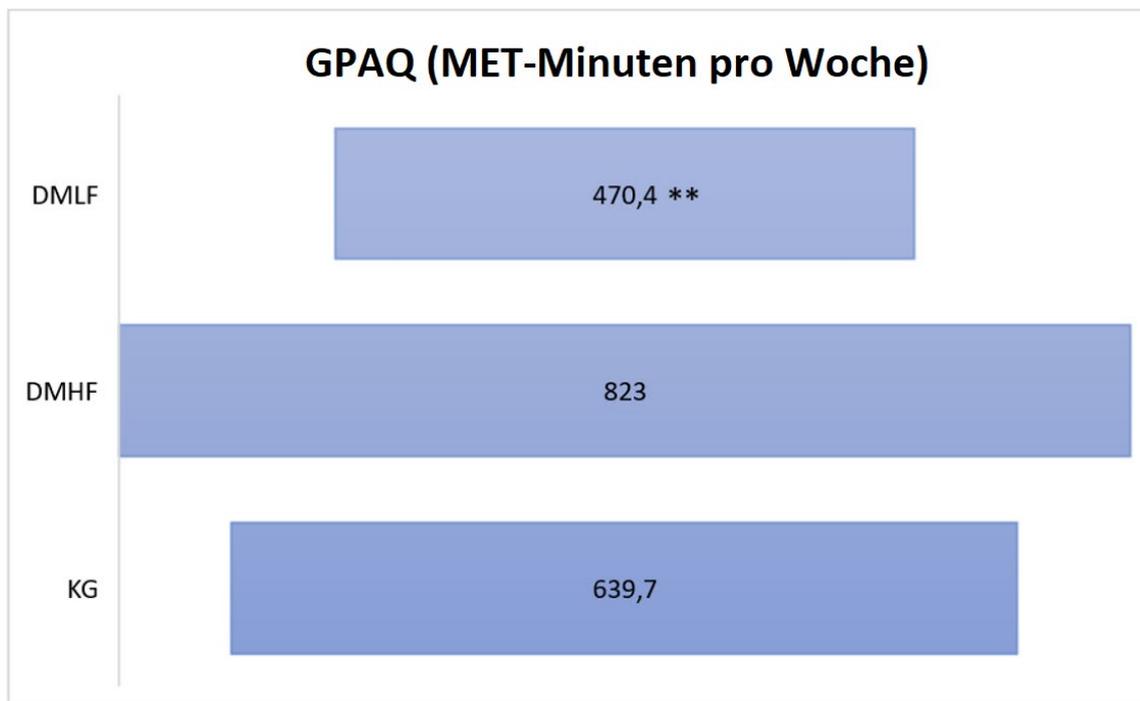
**Abbildung 14.** Signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen  $\dot{V}O_2$  4La/kgKG und PR für Konsolidierung bei T2DM (n = 46). ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,03$ ).



**Abbildung 15.** Signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen  $\dot{V}O_2$  4La und PR für Wiedererkennung bei T2DM (n = 46). ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,02$ ).

Dies impliziert eine stärkere Schutzwirkung von Bewegung auf die Gedächtnisleistung im T2DM-Kollektiv im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Werte der Selbsteinschätzung der körperlichen Aktivität GPAQ hochsignifikant mit dem Fitnesszustand im T2DM-Kollektiv korrelierten (s. Abbildung 16). Im klinischen Alltag ist es schwierig bei der Beurteilung der körperlichen Aktivität von Diabetikern eine  $\dot{V}O_2$ peak-Messung durchzuführen. Daher könnte der GPAQ ein nützliches Instrument sein, um das mögliche Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung bei Patienten mit T2DM frühzeitig zu bestimmen.



**Abbildung 16.** Global Physical Activity Questionnaire“ (GPAQ) in MET-Minuten pro Woche. Probanden der Untersuchungsgruppen T2DMLF (n = 23), T2DMHF (n = 23) und KG (n = 27). \*signifikant  $p < 0,05$ ; \*\* hochsignifikant  $p < 0,01$ .

#### 5.4. Glukosestoffwechsel, Ausdauer und Gedächtnisfunktion

HbA<sub>1c</sub> ist der Goldstandardparameter der glykämischen Kontrolle: Er ist einerseits ein prädiktives Instrument zur Identifizierung von Patienten mit hohem T2DM-Risiko und andererseits der entscheidende Referenzwert für eine erfolgreiche Diabetestherapie. Das Ziel ist die HbA<sub>1c</sub>-Werte so normal wie möglich wiederherzustellen, um diabetische Komplikationen zu reduzieren oder zu verhindern <sup>86</sup>.

Die positive Rolle von Sport bei der Blutzuckerkontrolle ist weithin anerkannt <sup>80,87-89</sup>. Die hier vorgelegte Studie zeigt bei den körperlich unfitten Patienten (T2DMLF) signifikant höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte als bei den körperlich fitten Patienten (T2DMHF) ( $p < 0,01$ ) (siehe Tabelle 15 und Abbildung 7).

In einem aktuellen Review analysierten Arvanitakis et al. die von 2015 bis heute veröffentlichte Literatur anhand der Suchbegriffe „Diabetes mellitus Typ 2“ und „Gedächtnis.“ Bei den insgesamt acht Querschnittsanalysen fanden sich sechs Studien, die das Gedächtnis zu einem einzigen Zeitpunkt gemessen haben und deuteten auf einen Zusammenhang zwischen T2DM und einer geringeren Gedächtnisfunktion hin. Insbesondere eine der Längsschnittstudien mit einer Stichprobengröße von über 9.000 Probanden zeigte, dass erhöhte HbA<sub>1c</sub>-Werte mit einem noch schnelleren Rückgang der Gedächtnisleistung pro Dekade zusammenhängen<sup>11,14</sup>. Darüber hinaus stellten Rawlings et al. fest, dass HbA<sub>1c</sub>-Werte von 7,5% mit einer höheren Demenzinzidenz assoziiert sind<sup>90</sup>. Die T2DMLF-Gruppe hatte in Bezug auf die oben genannte Studie einen deutlich höheren HbA<sub>1c</sub>-Mittelwert (8,02%). Diese Gruppe erzielte wie oben beschrieben schlechtere VLMT-Ergebnisse. Der Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub>-Wert, körperlicher Fitness und Gedächtnisleistung wird erneut hervorgehoben.

## **5.5. T2DM, Fitness und Affekt**

Angststörung und Depression sind zwei komplexe emotionale neuropsychiatrische Entitäten, die auch Probleme in Kognition und Verhaltensweisen mit sich bringen. Obwohl sie unterschiedlich sind, weisen sie bestimmte Ähnlichkeiten auf, die beim Versuch sie zu unterscheiden Verwirrung stiften können<sup>91,92</sup>.

Furcht ist eine emotionale, physische und verhaltensbezogene Reaktion auf eine sofort erkennbare äußere Bedrohung. Angst ist ein stressiger und unangenehmer emotionaler Zustand, der ein Gefühl von Nervosität und Unruhe hervorruft und dessen Ursachen nicht klar sind. Angst ist weniger mit dem genauen Zeitpunkt verbunden, in dem die Bedrohung auftritt. Sie kann vorausschauend sein, bevor die Bedrohung besteht oder bestehen, wenn sie vorüber ist oder ohne erkennbare Bedrohung auftreten<sup>93</sup>. Angst und Furcht werden zu einem Problem, wenn sie in Bezug auf den sie erzeugenden Reiz übermäßig sind, wenn sie wiederholt auftreten oder wenn sie im Laufe der Zeit anhalten<sup>94</sup>. Andererseits bedeutet Angst nicht den Verlust der Fähigkeit zum Genuss und Vergnügen zu erlangen, wie dies bei Depressionen der Fall ist.

Die Pathophysiologie affektiver Störungen bei Diabetikern ist sehr kompliziert und multifaktoriell. Sie umfasst Prozesse wie funktionelle Insulinresistenz, Inflammation, oxidativen Stress, Fehlregulation von Neurotransmittersystemen, einschließlich Noradrenalin und Serotonin, und BDNF<sup>8,19,91,95</sup>. Da die meisten Studien, die sich auf den Zusammenhang zwischen Affekt und T2DM konzentrieren, Querschnittsstudien sind, ist die offensichtliche bidirektionale Beziehung zwischen diesen Entitäten nicht vollständig bestätigt. Dies bedeutet,

dass möglicherweise Menschen mit ausgeprägten Symptomen von Angst, Angststörung oder Depression ein höheres Risiko haben, T2DM zu entwickeln, während T2DM das Risiko erhöhen kann, ausgeprägte Symptome von Angst, Angststörung oder Depression zu entwickeln<sup>96-98</sup>. Es ist auch möglich, dass Patienten mit T2DM und einer bestehenden Angststörung oder depressiven Symptomen einen weiteren emotionalen Rückgang erfahren und länger brauchen, um sich zu erholen<sup>93</sup>. Das Zusammenspiel von T2DM und Depressionen stellt aufgrund der höheren Inanspruchnahme medizinischer Versorgung und der höheren Ausgaben für medizinische Versorgung ebenfalls eine wichtige Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar<sup>4</sup>.

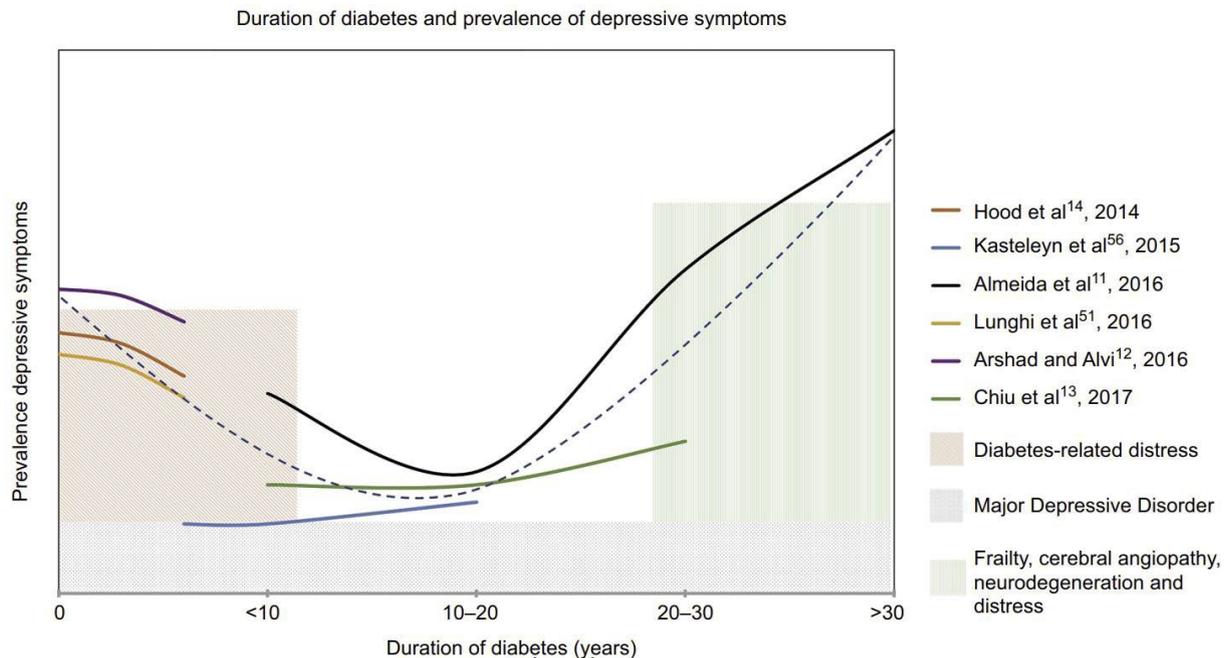
Der Begriff Diabetes Distress (DD) wird seit dem Ende des letzten Jahrhunderts verwendet, um sich auf ein durch die Behandlung der Krankheit verursachtes Angstgefühl zu beziehen<sup>99-101</sup>. Der DD beeinträchtigt eine effiziente Blutzuckerkontrolle und beeinflusst negativ die Einhaltung der Vorschriften, das Selbstversorgungsverhalten und führt zu riskantem Lebensstil, ohne notwendigerweise pathologische Angstzustände zu erreichen<sup>91,99,100</sup>. Es wird derzeit geschätzt, dass einer von fünf Patienten mit T2DM an DD leidet<sup>96</sup>.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigten große Ähnlichkeiten im Gesamtkollektiv sowohl im Hinblick auf die positive, als auch die negative Affektivität (PANAS-Test). In ähnlicher Weise wurden im STAI-X1-Test keine Unterschiede gefunden. Darüber hinaus wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Ergebnissen der affektiven Tests und den Fitnessparametern gefunden. Schließlich zeigte unsere Studie in Bezug auf die T2DM-Gruppe keine Hinweise von Angststörungen oder DD.

Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass eine hohe Prävalenz von Depression mit einer schlechten glykämischen Kontrolle<sup>100,102,103</sup>, sowie mit Vulnerabilitätsfaktoren (z.B. niedriges akademisches Niveau, niedriges sozioökonomisches Niveau, Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit<sup>91,104</sup>) zusammenhängt. Das Patientenkollektiv der gesamten Arbeit ist sehr homogen, sodass das Vorkommen von DD in bestimmten Gruppen geringer ausgeprägt ist.

Der Einfluss der Diabetesdauer auf das Auftreten depressiver Symptome zeigt ein nichtlineares zeitliches Verhalten. Dieser Zusammenhang beschreibt eine „J-förmige“ Kurve über die Zeit (s. Abbildung 17), bei der die depressiven Symptome unmittelbar nach der Diagnose zunehmen und dann über mehrere Jahre abnehmen und mit längerer Diabetesdauer wieder ansteigen<sup>16,105</sup>. Die von Almeida et al. in Australien durchgeführte Studie beschreibt diese Kurve, die zeigt, dass die 30-jährige Diabetesdauer mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Depression verbunden war, während die 10-30-jährige Dauer nicht

<sup>105</sup>. Darüber hinaus analysierten Darwisch et al. die Ergebnisse mehrerer Studien, die das Verhalten der „J-förmigen“-Kurve depressiver Symptome bei T2DM bestätigen <sup>16</sup>.



**Abbildung 17.** Zeitlicher Verlauf depressiver Symptome mit Diabetesdauer. Die Ergebnisse mehrerer Studien (farbige Linien) legen eine „J-förmige“-Kurve (gestrichelte Linie) des zeitlichen Verhaltens depressiver Symptome bei T2DM nahe. Die farbig schattierten Balken entsprechen den Anfangs- und Endpeaks, die sich aus verschiedenen biopsychosozialen Faktoren ergeben. Schließlich wird die hohe Prävalenz von MDD (18-25%) mit dem grauen Balken an der Basis dargestellt. Abkürzung: MDD, Major Depressive Disorder <sup>16</sup>.

Es wird angenommen, dass die höhere Prävalenz von Depressionen bei Diabetikern nach längerer Krankheitsdauer mit dem Auftreten von zerebralen mikrovaskulären Komplikationen zusammenhängt, die zu Symptomen wie Anhedonie und Apathie beitragen<sup>5,106</sup>. Der Mittelwert der Diabetesdauer im Patientenkollektiv dieser Dissertation war unabhängig vom Fitnessstatus mit  $7,1 \pm 5$  Jahren ähnlich. Ebenso waren die Ergebnisse des BDI-Tests in den drei Gruppen ähnlich, d.h. in keiner Gruppe traten Depressionen häufiger auf. In Bezug auf die vorher genannten Studien könnte es sein, dass sich die Gruppe von Diabetikern dieser Dissertation in dem Zeitfenster befindet, das dem abnehmenden Teil der „J-förmigen“-Kurve entspricht.

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben, zeigten die Ergebnisse der Studie eine schlechtere Leistung im Langzeitgedächtnis bei T2DMLF-Patienten. Gleichzeitig scheint im Patientenkollektiv die Prävalenz affektiver Störungen zum gleichen Zeitpunkt der Krankheit bzw. der gleichen Krankheitsdauer geringer ausgeprägt zu sein. Obwohl sich Affekt und Gedächtnis ähnliche Regulationswege und Mechanismen teilen, scheinen kognitive Veränderungen in einem frühen Stadium der Krankheit aufzutreten, was eine größere Labilität kognitiver Strukturen und Schaltkreise bedeuten würde <sup>21,78</sup>.

Metformin, eines der am häufigsten verwendeten Biguanide bei der Behandlung von T2DM, hat neben seinen antiglykämischen Wirkungen auch antidepressive Wirkungen bei Patienten mit T2DM gezeigt <sup>106-110</sup>. In unserem T2DM-Kollektiv befanden sich 76% (35/46) in Behandlung mit Metformin. Daher bleibt die Möglichkeit offen, dass seine Wirkung das Ergebnis der Affektttests beeinflusst haben könnte.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Federation ID. Type 2 Diabetes. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html> (zuletzt abgerufen am 24.05.2021).
2. Mehnert H. Schutz vor Typ-1-Diabetes ist das Ziel von Präventionsforschern. [www.aerztezeitung.de/Medizin/Schutz-vor-Typ-1-Diabetes-ist-das-Ziel-von-Preventionsforschern-341894.html](http://www.aerztezeitung.de/Medizin/Schutz-vor-Typ-1-Diabetes-ist-das-Ziel-von-Preventionsforschern-341894.html) (zuletzt abgerufen am 24.05.2021).
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
4. Mommersteeg PM, Herr R, Pouwer F, Holt RI, Loerbroks A. The association between diabetes and an episode of depressive symptoms in the 2002 World Health Survey: an analysis of 231,797 individuals from 47 countries. *Diabet Med* 2013; 30(6): e208-14.
5. Carter J, Swardfager W. Mood and metabolism: Anhedonia as a clinical target in Type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 69: 123-32.
6. Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep* 2014; 14(6): 491.
7. Bickett A, Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241(15): 1724-31.
8. Kale M, Nimje N, Aglawe MM, Umekar M, Taksande B, Kotagale N. Agmatine modulates anxiety and depression-like behaviour in diabetic insulin-resistant rats. *Brain Res* 2020; 1747: 147045.
9. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1): 105-35.
10. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(10): 591-604.
11. Marden JR, Mayeda ER, Tchetgen Tchetgen EJ, Kawachi I, Glymour MM. High Hemoglobin A1c and Diabetes Predict Memory Decline in the Health and Retirement Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2017; 31(1): 48-54.
12. Li S, Chen D, Xiu M, Li J, Zhang XY. Diabetes mellitus, cognitive deficits and serum BDNF levels in chronic patients with schizophrenia: A case-control study. *J Psychiatr Res* 2021; 134: 39-47.
13. Parashar A, Mehta V, Malairaman U. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Social Recognition Memory Deficit and Altered Dopaminergic Neurotransmission in the Amygdala. *Ann Neurosci* 2018; 24(4): 212-20.

14. Arvanitakis Z, Tatarvarthy M, Bennett DA. The Relation of Diabetes to Memory Function. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20(12): 64.
15. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1167-78.
16. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11: 333-43.
17. Reagan LP. Diabetes as a chronic metabolic stressor: causes, consequences and clinical complications. *Exp Neurol* 2012; 233(1): 68-78.
18. Panagi L, Poole L, Hackett RA, Steptoe A. Happiness and Inflammatory Responses to Acute Stress in People With Type 2 Diabetes. *Ann Behav Med* 2019; 53(4): 309-20.
19. Xia W, Luo Y, Chen YC, et al. Disrupted functional connectivity of the amygdala is associated with depressive mood in type 2 diabetes patients. *J Affect Disord* 2018; 228: 207-15.
20. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; 87(3): 873-904.
21. Pugazhenthii S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863(5): 1037-45.
22. Brinkmann C, Neumann E, Blossfeld J, et al. Influence of glycemic status and physical fitness on oxidative stress and the peroxiredoxin system in the erythrocytes of non-insulin-dependent type 2 diabetic men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(9): 559-64.
23. Chandrasekaran B, Pesola AJ, Rao CR, Arumugam A. Does breaking up prolonged sitting improve cognitive functions in sedentary adults? A mapping review and hypothesis formulation on the potential physiological mechanisms. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22(1): 274.
24. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med* 2002; 32(12): 741-60.
25. Brown MA, Shirley JL. Enhancing women's mood and energy: a research-based program for subthreshold depression using light, exercise, and vitamins. *Holist Nurs Pract* 2005; 19(6): 278-84.
26. Rosch PJ. Exercise and stress reduction. *Compr Ther* 1985; 11(4): 10-5.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-104.
28. Hollmann W SH, Predel HG, Tagarakis CVM. Spiroergometrie, Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken. Stuttgart / New York: Schattauer; 2006.

29. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scandinavian journal of work, environment & health* 1990; 55-8.
30. Kroidl RFS, Stefan; Lehnigk, Burghart; et al. *Kursbuch Spiroergometrie. Technik und Befundung leicht gemacht*: Stuttgart Georg Thieme Verlag 2007.
31. Gitt AK. Ergospirometrie. In: Löllgen H, Erdmann E, Gitt AK, eds. *Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010: 147-66.
32. Mader A LH, Heck H, Philippi H, Rost R, Schürch P, Hollmann W. Zur Beurteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor. *Sportarzt und Sportmedizin* 1976; 24: 109-112.
33. Heck H, Mader A, HESS G, Mucke S, Muller R. Justification of the 4-mmol/l lactate threshold. *International journal of sports medicine* 1985; 6(3): 117-30.
34. Heck H, Beneke R. 30 Jahre Laktatschwellen--was bleibt zu tun? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2008; 59(12): 297.
35. Reinauer H, Scherbaum WA. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(17): 805-6.
36. Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung*: Herold. Gerd; 2014.
37. Hagströmer M, Troiano RP, Sjöström M, Berrigan D. Levels and patterns of objectively assessed physical activity--a comparison between Sweden and the United States. *Am J Epidemiol* 2010; 171(10): 1055-64.
38. Helmstaedter CL, Michael; Lux, Silke. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen, Germany; 2001.
39. Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20(3): 365-75.
40. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C. *STAI. State-Trait-Angstinventar* Göttingen: Beltz Test GmbH 1981.
41. Leukert M. *Das State-Trait-Angstinventar zur Erfassung von Zustandsangst und Ängstlichkeit*: GRIN Verlag; 2010.
42. Seifseit J. *Das Deutschsprachige State-Trait Angst Inventar*. Trier: Universität of Trier 2002.
43. Schwarzer R, Warner LM. *Stress, angst und Handlungsregulation*. 2000.
44. Margraf-Stiksrud J. *Angstbewältigung, kognitive Kontrolle und Selbstkonzept bei Kindern in zahnärztlicher Behandlung*: na; 1986.
45. Hoyer J, Margraf J. *Fragebögen und Ratingskalen zur globalen Messung von Angst, Ängstlichkeit und Angststörungen*. *Angstdiagnostik*: Springer; 2003: 97-175.

46. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology* 1988; 54(6): 1063.
47. Breyer B, Bluemke M. Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel). 2016.
48. Roberts RE, Lewinsohn PM, Seeley JR. Screening for adolescent depression: A comparison of depression scales. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1991; 30(1): 58-66.
49. Schmitt M, Maes J. Vorschlag zur Vereinfachung des Beck-Depressions-Inventars (BDI): Inst. für Psychologie; 1999.
50. Herholz K, Buskies W, Rist M, Pawlik G, Hollmann W, Heiss WD. Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol* 1987; 234(1): 9-13.
51. Hollmann W. The brain-regional cerebral blood flow, metabolism and psyche during ergometer exercise. *Physical Activity, fitness and Health* 1994; 490.
52. Ide K, Secher NH. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog Neurobiol* 2000; 61(4): 397-414.
53. Herzog H, Unger C, Kuwert T, et al. Physical exercise does not increase cerebral metabolic rate of glucose utilization. XVth Internat Symposion on Cerebral Blood Flow and Metabolism, Miami 1991.
54. Scheef L RVS, Strüder H, Knigge H, Boecker H. Antidromic effects of exercise on amygdalar and hippocampal volume In: OHBM, editor. 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Seattle; 2013.
55. Dalsgaard MK, Quistorff B, Danielsen ER, Selmer C, Vogelsang T, Secher NH. A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain. *J Physiol* 2004; 554(Pt 2): 571-8.
56. Nicola R, Okun E. Adult Hippocampal Neurogenesis: One Lactate to Rule Them All. *Neuromolecular Med* 2021.
57. Arentz T, De Meirleir K, Hollmann W. Die Rolle der endogenen opioiden Peptide während Fahrradergometerarbeit; 1986.
58. De Meirleir K, Arentz T, Hollmann W, Vanhaelst L. The role of endogenous opiates in thermal regulation of the body during exercise. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6470): 739-40.
59. Strüder H. Influence of moderate and excessive endurance training on the serotonergic system. *Int J Sports Med* 1999; 20: s38.
60. Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CV. Gehirn und körperliche Aktivität. *Sportwissenschaft* 2005; 35(1): 3-14.

61. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25(6): 295-301.
62. Hollmann W, Strüder H, Tagarakis C. Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit und-leistungsfähigkeit. *Nervenheilkunde* 2003; 22(09): 467-74.
63. Bergman F, Boraxbekk CJ, Wennberg P, Sörlin A, Olsson T. Increasing physical activity in office workers--the Inphact Treadmill study; a study protocol for a 13-month randomized controlled trial of treadmill workstations. *BMC Public Health* 2015; 15: 632.
64. Rojas-Vega S, Strüder HK, Wahrmann BV, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain research* 2006; 1121(1): 59-65.
65. Rojas-Vega S, Hollmann W, Strüder HK. Humoral factors in humans participating in different types of exercise and training. *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences: Springer*; 2012: 169-96.
66. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2015; 25: 1-72.
67. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature reviews rheumatology* 2015; 11(2): 86-97.
68. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999; 400(6743): 418-9.
69. Hollmann W, Strüder H, Rojas Vega S, Tagarakis C, Diehl J. Gehirn–körperliche Aktivität und ihre Bedeutung für Gehirngesundheit und-leistungsfähigkeit. *Österreichisches Journal für Sportmedizin* 2007; 4: 6-24.
70. Atkinson S. Human memory: A proposed system and its control processes 1968. <https://cogs.siteshost.iu.edu/FestschriftForRichShiffrin/pubs/1968%20Human%20Memory.%200Atkinson,%20Shiffrin.pdf> (zuletzt abgerufen am 27.05.2021).
71. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. *Physiologie: Thieme*; 2017.
72. Wu J, Wang X, Ye M, Wang L, Zheng G. Effect of regular resistance training on memory in older adults: A systematic review. *Exp Gerontol* 2021; 150: 111396.
73. Soshi T, Andersson M, Kawagoe T, et al. Prefrontal Plasticity after a 3-Month Exercise Intervention in Older Adults Relates to Enhanced Cognitive Performance. *Cereb Cortex* 2021.
74. Engeroff T, Ingmann T, Banzer W. Physical Activity Throughout the Adult Life Span and Domain-Specific Cognitive Function in Old Age: A Systematic Review of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Sports Med* 2018; 48(6): 1405-36.
75. Lautrup S, Sinclair DA, Mattson MP, Fang EF. NAD(+) in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. *Cell Metab* 2019; 30(4): 630-55.

76. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Dudkowska M, et al. Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 646924.
77. Silveira-Rodrigues JG, Pires W, Gomes PF, et al. Combined exercise training improves specific domains of cognitive functions and metabolic markers in middle-aged and older adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 173: 108700.
78. Li C, Zhang J, Qiu M, et al. Alterations of Brain Structural Network Connectivity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 615048.
79. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2388-97.
80. Halle, M., Kemmer, F. ., Stumvoll, M., Thurm, U., Zimmer, P., Scherbaum, W., & Haak, T. (2021). Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus - Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. <http://docplayer.org/14694209-Koerperliche-aktivitaet-und-diabetes-mellitus.html> (zuletzt abgerufen am 27.05.2021).
81. Esefeld KK, S. Diabetes, Sport und Bewegung. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. 2020. [file:///C:/Users/dacer/Downloads/dus\\_2020\\_S01\\_Praxisempfehlungen\\_Diabetes-Sport-und-Bewegung\\_Halle%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/dacer/Downloads/dus_2020_S01_Praxisempfehlungen_Diabetes-Sport-und-Bewegung_Halle%20(1).pdf) (zuletzt abgerufen am 27.05.2021).
82. Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, et al. Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 895-900.
83. Wang Y, Sun L, He G, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes mellitus - a systematic review. *Front Neuroendocrinol* 2021: 100916.
84. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2439-45.
85. Kour H, Kothiwale VA, Goudar S. Evaluation of the effect of structured exercise therapy on neurophysiological and cognitive functions of young adults with type 2 diabetes mellitus: Study protocol. *Journal of the Scientific Society* 2015; 42(3): 216.
86. Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes* 2015; 6(1): 17-29.
87. Minami T, Ito Y, Yamada M, et al. The effect of long-term past glycemic control on executive function among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2020; 11(2): 114-20.
88. Ganmore I, Beerli MS. The chicken or the egg? Does glycaemic control predict cognitive function or the other way around? *Diabetologia* 2018; 61(9): 1913-7.

89. Yao WY, Han MG, De Vito G, et al. Physical Activity and Glycemic Control Status in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(8).
90. Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, et al. The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia With Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care* 2019; 42(7): 1248-54.
91. Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(6): 450-60.
92. Blanchard RJ, Yudko EB, Rodgers RJ, Blanchard DC. Defense system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behavioural brain research* 1993; 58(1-2): 155-65.
93. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28(5): 403-39.
94. Grillon C, Lissek S, Rabin S, McDowell D, Dvir S, Pine DS. Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiologic marker of panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165(7): 898-904.
95. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci* 2018; 12: 127.
96. Halliday JA, Speight J, Bennet A, Beeney LJ, Hendrieckx C. The Diabetes and Emotional Health Handbook and Toolkit for Health Professionals Supporting Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: Formative Evaluation. *JMIR Form Res* 2020; 4(2): e15007.
97. Novak M, Björck L, Giang KW, Heden-Ståhl C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabet Med* 2013; 30(1): e8-16.
98. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(1): 658-76.
99. Kane NS, Hoogendoorn CJ, Tanenbaum ML, Gonzalez JS. Physical symptom complaints, cognitive emotion regulation strategies, self-compassion and diabetes distress among adults with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2018; 35(12): 1671-7.
100. Jeong M, Reifsnider E. Associations of Diabetes-Related Distress and Depressive Symptoms With Glycemic Control in Korean Americans With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ* 2018; 44(6): 531-40.

101. Dunn SM, Smartt HH, Beeney LJ, Turtle JR. Measurement of emotional adjustment in diabetic patients: validity and reliability of ATT39. *Diabetes Care* 1986; 9(5): 480-9.
102. Westley KV, August KJ, Alger MR, Markey CH. Main and interactive effects of diabetes distress and stress from life events on overall psychological distress. *J Health Psychol* 2021; 26(2): 312-8.
103. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 626-31.
104. Mathiesen AS, Egerod I, Jensen T, Kaldan G, Langberg H, Thomsen T. Psychosocial interventions for reducing diabetes distress in vulnerable people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 19-33.
105. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, et al. Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS). *Maturitas* 2016; 86: 3-9.
106. Guo M, Mi J, Jiang QM, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41(9): 650-6.
107. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, Jo B, Espinoza SE. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31(4): 679-86.
108. Howland RH. A "glucose eater" drug as a therapeutic agent in psychiatry. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013; 51(9): 13-6.
109. Fang W, Zhang J, Hong L, et al. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation. *J Affect Disord* 2020; 260: 302-13.
110. Liu W, Liu J, Huang Z, et al. Possible role of GLP-1 in antidepressant effects of metformin and exercise in CUMS mice. *J Affect Disord* 2019; 246: 486-97.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Abbildung 1.</b> Darstellung der Gesamtkohorte am UT1 und UT2 .....  | 15 |
| <b>Abbildung 2.</b> Fahrradergometer der Marke ERGOLINE.....  | 23 |
| <b>Abbildung 3.</b> Offene Spirometrieanlage Zan-600 USB CPX der Marke NSPIRE.....  | 24 |
| <b>Abbildung 4.</b> Hypothetisches Beispiel der graphischen Darstellung der Lernverlaufskurve bei Patienten mit Alzheimer und gesunden Kontrollen.....                  | 29 |
| <b>Abbildung 5.</b> Vergleich der Sauerstoffaufnahme in ml/min/kgKG der einzelnen Gruppen bei 4mmol/l Laktat und zum Zeitpunkt der max. Belastung.....                  | 38 |
| <b>Abbildung 6.</b> Vergleich der Sauerstoffaufnahme in ml/min der einzelnen Gruppen bei 4mmol/l Laktat.....  | 38 |
| <b>Abbildung 7.</b> Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen ( $s$ ) der HbA <sub>1c</sub> -Werte.....  | 39 |
| <b>Abbildung 8.</b> Lern und Gedächtnisleistung der drei Gruppen im Testverlauf .....   | 42 |
| <b>Abbildung 9.</b> Korrelation nach Pearson zwischen $\dot{V}O_{24La}/kgKG$ und T-Werten für Konsolidierung. T2DM .....  | 46 |
| <b>Abbildung 10.</b> Korrelation nach Pearson zwischen $\dot{V}O_{24La}$ und T-Werten für Wiedererkennung. T2DM .....   | 46 |
| <b>Abbildung 11.</b> Physiologisches Wechselrad. Auswirkungen einer Unterbrechung des Sitzens mit körperlicher Aktivität am Arbeitsplatz auf kognitive Funktionen ..... | 49 |
| <b>Abbildung 12.</b> Korrelation nach Pearson zwischen $\dot{V}O_{2peak}$ und PR für Konsolidierung. Gesamtkollektiv .....  | 53 |
| <b>Abbildung 13.</b> Korrelation nach Pearson zwischen $\dot{V}O_{2peak}$ und T-Werte für Konsolidierung. Gesamtkollektiv .....   | 53 |
| <b>Abbildung 14.</b> Korrelation nach Pearson zwischen $\dot{V}O_{24La}/kgKG$ und PR für Konsolidierung. T2DM .....   | 58 |
| <b>Abbildung 15.</b> Korrelation nach Pearson zwischen $\dot{V}O_{24La}$ und PR für Wiedererkennung. T2DM.....  | 58 |
| <b>Abbildung 16.</b> Global Physical Activity Questionnaire“ (GPAQ) in MET-Minuten pro Woche. Gesamtkollektiv .....   | 59 |
| <b>Abbildung 17.</b> Zeitlicher Verlauf depressiver Symptome mit Diabetesdauer.....   | 62 |

## 7.2. Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1.</b> Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs.....  | 16 |
| <b>Tabelle 2.</b> Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CODEX.....   | 16 |
| <b>Tabelle 3.</b> Studienplan.....   | 18 |
| <b>Tabelle 4.</b> Methoden zur Bestimmung der einzelnen Parameter .....  | 19 |
| <b>Tabelle 5.</b> Durchführungsprotokoll der Spiroergometrie, angelegt nach WHO-Schema.....  | 20 |
| <b>Tabelle 6.</b> Borg-Skala. Geändert nach Borg, (1990). .....  | 21 |
| <b>Tabelle 7.</b> Leistungsparameter des VLMT .....  | 28 |
| <b>Tabelle 8.</b> VLMT. Testprofilinterpretation .....   | 30 |
| <b>Tabelle 9.</b> Relative $\dot{V}O_2$ Laktat und absolute $\dot{V}O_2$ Laktat je nach Geschlecht .....   | 34 |
| <b>Tabelle 10.</b> Einteilung der T2DM-Probanden nach relativer $\dot{V}O_2$ bei 4mmol/L und $\dot{V}O_{2peak}$ .....  | 34 |
| <b>Tabelle 11.</b> Mittelwerte (x), und Standardabweichungen (s) der anthropometrischen Daten .....  | 35 |
| <b>Tabelle 12.</b> Nebenerkrankungen.....  | 35 |
| <b>Tabelle 13.</b> Auflistung der häufigsten verschriebenen Medikamente .....  | 36 |
| <b>Tabelle 14.</b> Physiologische Antwort während der Belastung auf dem Fahrrad .....  | 37 |
| <b>Tabelle 15.</b> Mittelwerte (x), und Standardabweichungen (s) der Blutzucker- und HbA <sub>1c</sub> -Werte .....  | 39 |
| <b>Tabelle 16.</b> Mittelwerte (x), und Standardabweichung (s) des „Global Physical Activity Questionnaire“ (GPAQ) in MET-Minuten pro Woche. Gesamtkollektiv.....                  | 39 |
| <b>Tabelle 17.</b> Mittelwerte (x), und Standardabweichungen (s) der Ergebnisse der affektiven Testverfahren BDI, PANAS pos, PANAS neg, STAI-X1 und STAI-X2. Gesamtkollektiv ..... | 40 |
| <b>Tabelle 18.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern ( $\dot{V}O_{2La}$ , $\dot{V}O_{2La}/kgKG$ und $\dot{V}O_{2peak}$ ) und Affekttests bei Diabetikern .....    | 40 |
| <b>Tabelle 19.</b> Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der Gesamtlernleistung der VLMT- Rohwerte. Gesamtkollektiv .....   | 41 |
| <b>Tabelle 20.</b> Mittelwerte (x), und Standardabweichungen (s) bei den Prozenträngen (PR) der Leistungsparameter. Gesamtkollektiv.....   | 42 |
| <b>Tabelle 21.</b> Mittelwerte (x), und Standardabweichung (s) der T-Wert (T) der Leistungsparameter. Gesamtkollektiv  | 43 |
| <b>Tabelle 22.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (Rohwerte) bei allen Probanden.....   | 43 |
| <b>Tabelle 23.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (PR) bei allen Probanden.....   | 44 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 24.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (T- Werte) bei allen Probanden .....                | 44 |
| <b>Tabelle 25.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (Rohwerte) bei Diabetikern. ....                    | 45 |
| <b>Tabelle 26.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern und Gedächtnisleistung (PR) bei Diabetikern.....                           | 45 |
| <b>Tabelle 27.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Fitnessparametern ( $\dot{V} O_2$ 4La) und Gedächtnisleistung (T-Werte) bei Diabetikern..... | 45 |
| <b>Tabelle 28.</b> Korrelationen (Pearson) zwischen Alter und Gedächtnisleistung (Rohwerte) bei Diabetikern. ....                                | 47 |

