

# **Zur Assoziation von regelmäßigem Ausdauersport und der Hirnaktivierung bei exekutiven Kontrollprozessen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Max Christian Pensel**

aus Haan

2019

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Florian Mormann

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.03.2019

Aus der Klinik für Radiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Heinz Schild

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Deutsche Zusammenfassung .....	5
1.1 Einleitung .....	5
1.2 Material und Methoden .....	6
1.3 Ergebnisse .....	12
1.4 Diskussion .....	13
2. Veröffentlichung .....	24
Abstract .....	24
Introduction .....	24
Methods .....	25
Results .....	28
Discussion .....	30
3. Danksagung .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automatic anatomical labeling
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
Accy	Präzision des Antwortverhaltens
AUC	Area under the curve
BDI	Beck's depression inventory
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BLC	Blutlaktatkurve
BMI	Body-Mass-Index
CG	Kontrollgruppe
FEW	Family-wise error
FWHM	Full width at half maximum
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
IG	Interventionsgruppe
MNI	Montreal Neurological Institute
RT	Reaktionszeit
VO <sub>2</sub> max	Maximale Sauerstoffaufnahme
WFU	Wake Forest University

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Es existieren eine Reihe von Hinweisen dafür, dass regelmäßiges Sporttraining zu einer Modulation von Exekutivfunktionen führt (Guiney und Machado, 2013). Zu den Exekutivfunktionen gehört unter anderem die Interferenzkontrolle, die mit dem Eriksen-Flanker-Task gemessen werden kann (Eriksen und Eriksen, 1974). Die Hypothese, dass eine behaviorale Verbesserung der Interferenzkontrolle durch Sporttraining möglich ist, basiert insbesondere auf Querschnittsstudien, die Personen mit unterschiedlichen Fitnesslevels vergleichen (Guiney und Machado, 2013; Erickson et al., 2015) sowie auf Interventionsstudien (Colcombe und Kramer, 2003; Karr et al., 2014; Smith et al., 2010). Hinzu kommen Studien insbesondere mit älteren (Colcombe et al., 2004; Voelcker-Rehage et al., 2011) oder sehr jungen Probanden (Chaddock-Heyman et al., 2013; Krafft et al., 2014), in denen mit Sporttraining zusammenhängende funktionelle Veränderungen in fronto-parietalen Hirnregionen und dem anterioren cingulären Cortex (ACC) festgestellt wurden. Für das mittlere Erwachsenenalter wird diesbezüglich noch ein Mangel an ausreichenden Untersuchungen festgestellt (Prakash et al., 2015). Epidemiologische Studien deuten allerdings darauf hin, dass ein höheres Maß an kardiovaskulärer Fitness mit besserer kognitiver Leistungsfähigkeit auch in dieser Altersgruppe, oder jedenfalls mit geringerem kognitiven Abbau im höheren Lebensalter, in Zusammenhang stehen könnte (Chang et al., 2010; Zhu et al., 2014).

Kardiovaskuläre Fitness wurde in früheren Untersuchungen nicht immer an Parametern festgemacht, die der in der jeweiligen Studie zur Anwendung gekommenen Trainingsintervention am besten entsprachen. So wurde beispielsweise in einer Studie die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2max$ ) gemessen, die eine Leistung bei 100%iger Auslastung der Herzfrequenzreserve abbildet, während das entsprechende Trainingsprogramm die Herzfrequenzreserve nur zu ca. 60-70 % ausgelastet hat (Colcombe et al., 2004). Auch wenn  $VO_2max$  unbestritten eine gute Determinante für physiologische Veränderungen bei sportlicher Belastung darstellt, handelt es sich nicht notwendigerweise um den besten Parameter zur Erfassung von Effekten, die auf moderates Training über längere Distanzen zurückgehen. In diesem Fitnessbereich hat  $VO_2max$  zwar ebenfalls seinen Platz, jedoch spielt hier insbesondere die Laufökonomie

eine wichtige Rolle (Sjodin und Svedenhag, 1985), während  $VO_2\text{max}$  strenggenommen nur die theoretische Leistungsobergrenze repräsentiert (Vollaard, 2009). So ist es möglich, dass zwei Läufer mit dem gleichen  $VO_2\text{max}$ -Wert bei submaximaler Belastung eine unterschiedliche Laufökonomie aufweisen, was sich in unterschiedlichem Sauerstoffverbrauch für die entsprechende sub-maximale Leistungsstufe ausdrückt (Jones, 2006). Die Verschiebung der Blutlaktatkurve (BLC), also die Abnahme der u.a. durch anaerobe Glykolyse anfallende Laktatkonzentration für eine sub-maximale Leistungsstufe oder über mehrere Leistungsstufen hinweg, die jeweils Bruchteilen von  $VO_2\text{max}$  entsprechen, kann jedoch als guter Schätzwert für verbesserte aerobe Ausdauer angesehen werden (Bosquet et al., 2002).

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende longitudinale Studie in einer Gruppe mittelalter Probanden durchgeführt, um behaviorale und neurofunktionelle Effekte von regelmäßigem aerobem Training auf die Interferenzkontrolle genauer zu untersuchen. Hierbei wurde eine mittlere Trainingsintensität gewählt (Haskell et al., 2007). Zur Messung des Trainingseffektes kamen verschiedene anthropologische Parameter sowie  $VO_2\text{max}$  und BLC zum Einsatz. Die Erfassung der Interferenzkontrolle erfolgte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) unter Anwendung eines Eriksen-Flanker-Tasks. Neben dem Vergleich einer Interventions- und einer Kontrollgruppe auf sport- und neurophysiologischer Ebene wurden individuelle Änderungen der  $VO_2\text{max}$ -Werte und der Blutlaktatkurven direkt mit Parametern der neuronalen Aktivierung korreliert.

## **1.2 Material und Methoden**

Eine Kohorte männlicher, mittelalter Probanden, die über mindestens zwei Jahre keinen regelmäßigen Sport betrieben haben, wurde rekrutiert, um an einem sechsmonatigen Sportprogramm in Vorbereitung auf einen Halbmarathonlauf teilzunehmen (Interventionsgruppe, IG). Zudem wurde eine Kontrollgruppe (CG) mit den gleichen Einschlusskriterien rekrutiert, die keiner Sportintervention unterzogen wurde. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte auf Wunsch der jeweiligen Teilnehmer (Studiendesign siehe Abbildung 1, Seite 26).

Alle Probanden durchliefen einmal vor (Zeitpunkt T1) und einmal nach Ablauf von sechs Monaten (Zeitpunkt T2) jeweils einen Fitnesstest an der Sporthochschule Köln sowie strukturelle und funktionelle MRT-Protokolle an der Radiologischen Universitätsklinik

Bonn. Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 297/08) und im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS, Study-ID: DRKS00013211, UTN: U1111-1205-5292). Sie enthält neben dem hier dargestellten Teil zur exekutiven Kontrolle auch noch weitere strukturelle und funktionelle MRT-Untersuchungen zu Schmerz- und Affektverarbeitung sowie zur Gedächtniskodierung. Potentielle Teilnehmer wurden in der Region Köln-Bonn anhand von Zeitungsinseraten, Flugblättern und öffentlichen Aushängen auf die Studie aufmerksam gemacht. Einschlusskriterien waren männliches Geschlecht, Rechtshändigkeit und ein Lebensalter zwischen 40 und 65 Lebensjahren. Als Ausschlusskriterien wurden weibliches Geschlecht, Linkshändigkeit, regelmäßiger Sport innerhalb der letzten zwei Jahre, neurologische, psychiatrische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sowie fehlende MRT-Tauglichkeit festgelegt. Die Probandenstichprobe wurde bezüglich Geschlecht und Händigkeit für die Gesamtstudie homogen gehalten, um sowohl geschlechts- (Paulson et al., 1998) sowie zyklusbedingte (Choi et al., 2006) Einflüsse auf die Schmerzverarbeitung und die bei Linkshändern abweichende hemisphärische Interaktion (Cherbuin und Brinkman, 2006) zu vermeiden.

Initial wurden in die Interventionsgruppe 33 Probanden eingeschlossen, von denen letztlich 23 in die finale Analyse aufgenommen werden konnten. Von den übrigen zehn Patienten hatten fünf die Sportintervention abgebrochen und die fMRT-Daten von weiteren fünf konnten aufgrund zu starker technischer Artefakte nicht ausgewertet werden. Die Kontrollgruppe umfasste zunächst 25 Probanden, von denen fünf ihre Teilnahme im Verlauf zurückzogen und drei ihren sportfreien Lebenswandel über den Untersuchungszeitraum nicht beibehielten. Bei weiteren drei Kontrollprobanden konnten die fMRT-Daten artefaktbedingt nicht ausgewertet werden, so dass 14 Teilnehmer für die finalen Analysen verblieben.

Zu Studienbeginn wurde mit allen Probanden ein strukturiertes Interview durchgeführt, in dem die persönliche Sport- und Krankengeschichte abgefragt wurde. Ferner wurden depressive Symptome anhand des Beck Depression Inventory erfasst (Hautzinger M, 1991). Die Angaben zur Händigkeit wurden mit Hilfe des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) verifiziert, um sicherzustellen, dass keine Linkshänder an der Studie teilnehmen. Zur Vermeidung von zu großer Inhomogenität bezüglich des

Bildungsstandes wurde unter Anwendung eines Wortschatztests der verbale Intelligenzquotient geschätzt (Schmidt und Metzler, 1992).

Die sechsmonatige Sportintervention wurde basierend auf einer körperlichen Einschlussuntersuchung individuell auf die einzelnen Probanden zugeschnitten. Hierbei wurden den Teilnehmern für das Training individuelle Zeit- und Herzfrequenzvorgaben gemacht. Die Teilnehmer wurden angewiesen dreimal pro Woche zu trainieren, wobei mindestens eine wöchentliche Trainingseinheit in betreuten Kleingruppen stattfand. Das Trainingsprogramm wurde von einer professionellen Laufschule (Kölner Ausdauer- und Laufschule) supervidiert. Die einzelnen Trainingseinheiten dauerten ca. 90 Minuten und begannen mit Aufwärmübungen, gefolgt von Koordinations- und Techniktraining, laufspezifischem Muskeltraining, dem eigentlichen Ausdauertraining und zuletzt einem Abkühlungs- und Lockerungsprogramm. Die gesamte Sportintervention unterteilte sich in vier Phasen: (1) Eine Adaptationsphase zur Wahrnehmung des Lauftempo, (2) eine Aufbauphase, in der die Ausdauerleistung durch eine Verlängerung der Belastungsdauer maximiert wurde und (3) eine Stabilisationsphase, in der das dauerhafte Lauftempo beibehalten und die Trainingsintensität optimiert wurde. Während des Interventionszeitraums wurden den Teilnehmern insgesamt drei Seminare angeboten, um die Motivation aufrechtzuerhalten und um zusätzliche Hinweise zur Verbesserung von Training und Ernährung zu vermitteln. Am Ende des Interventionszeitraums gelang es allen bis hierher verbliebenen Probanden eine Halbmarathondistanz von 21.097,5 m zu laufen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden angewiesen, über den Interventionszeitraum keine Änderung ihres sportarmen Lebenswandels vorzunehmen.

Vor und nach dem sechsmonatigen Interventionszeitraum wurde die Ruheherzfrequenz und der Body-Mass-Index (BMI) der Teilnehmer bestimmt. Zudem fand zu beiden Zeitpunkten ein Stufentest auf einem Fahrradergometer (Ergoline, Bitz) statt. Der Test begann mit einer initialen Leistung von 25 W, die alle zwei Minuten bis zum erschöpfungsbedingten Abbruch durch den Probanden um 25 W erhöht wurde. Zur Bestimmung von  $VO_2\max$  wurde mit Hilfe eines Spirometers (ZAN, Oberthulba) kontinuierlich die Sauerstoffaufnahme gemessen und über Intervalle von jeweils 10s gemittelt. Zudem wurde zu jeder 25 W - Stufe eine kapilläre Blutprobe aus dem Ohrläppchen entnommen, um die Laktatkonzentration zu bestimmen und Blutlaktatkurven zu generieren.



Während der funktionellen MRT-Untersuchung führten die Probanden zu beiden Messzeitpunkten eine modifizierte Version des Eriksen-Flanker-Task durch. In dem Paradigma wurde den Probanden eine Abfolge von vier verschiedenen visuellen Stimuli präsentiert (Presentation, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, US), die jeweils aus fünf Pfeilen bestanden. Die Teilnehmer wurden hierbei angewiesen, schnellstmöglich via Knopfdruck mit der rechten Hand die Richtung des mittleren Pfeiles anzugeben. Der zentrale Pfeil zeigte hierbei entweder in die gleiche (kongruent: →→→→→ bzw. ←←←←←), oder in die entgegengesetzte Richtung (inkongruent: →→←→→ bzw. ←←→←←) der flankierenden Pfeile. Die einzelnen Durchgänge begannen jeweils mit einer kurzen, isolierten Einblendung dieser flankierenden Pfeile für 100 ms (→→ →→ oder ←← ←←), um die Konfliktinduktion zu verstärken (Nieuwenhuis et al., 2006), bevor dann jeweils der komplette Stimulus mit allen fünf Pfeilen für 1000 ms präsentiert wurde. Die Stimuli wurden in pseudo-randomisierter Abfolge mit wechselnden Zwischenintervallen von 3000 bis 8000 ms Dauer gezeigt. Während der Zwischenintervalle erschien ein Fixationskreuz. Jede der vier Pfeilkombinationen erschien 50-mal, so dass in der Summe jeweils 200 Stimuli erschienen.

Während jedes fMRT-Durchlaufs wurden auf einem 3-Tesla-Achieva-System (Philips Medical Systems, Best, NL) mit einer 8-kanaligen Kopfspule 430 T2\*-gewichtete Volumen mittels echoplanarer Bildgebung aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte die Aufzeichnung von zwei T1-gewichteten 3D-Datensätzen, aus denen ein anatomisches Referenzbild für die räumliche Normalisierung errechnet wurde.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Fitness der Probanden wurde die Blutlaktatkurve bestimmt und  $VO_2\text{max}$  berechnet. Zum einfachen Vergleich der Blutlaktatkurven wurde die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) für die Wattstufen zwischen 50 und 125 W berechnet. In diesem Bereich zeigte die Blutlaktatkurve einen mono-exponentiellen Verlauf ( $y=c \cdot e^a$ ) mit einem mittleren Bestimmtheitsmaß von  $R^2=0,98$  und einer Standardabweichung von 0,02. Bei vier Probanden gab es jeweils einen fehlenden Messwert, der für einen mono-exponentiellen Kurvenverlauf interpoliert wurde. Die AUC wurde anhand einer trapezoiden Approximationsmethode aus den entsprechenden Messwerten berechnet (Formel 1):  $AUC_{50-125} = \Delta x/2[f(50 \text{ W})+2f(75 \text{ W})+2f(100 \text{ W})+f(125 \text{ W})]$ . Eine Verbesserung der kardiovaskulären Fitness über die Zeit drückt sich in einer Verschiebung der Laktatkurve nach rechts bzw. nach unten aus. Je flacher die Kurve

verläuft, desto weniger Energie muss auf den entsprechenden Wattstufen durch anaerobe Glykolyse gebildet werden und desto höher ist die aerobe Leistungsfähigkeit. Um die individuellen Werte zu Beginn der Intervention zu berücksichtigen, wurde für den späteren Gruppenvergleich die relative Änderung der Laktatkurve verwendet (Formel 2):  $\%dAUC_{50-125} = [(AUC_{50-125}T2 - AUC_{50-125}T1) / AUC_{50-125}T1] \times 100$ . Negative Werte für  $\%dAUC_{50-125}$  zeigen hierbei eine Verbesserung der Fitness an. Um Vergleiche mit vorherigen Studien zu erleichtern, wurde zudem analog der Wert für eine relative Änderung von  $VO_2max$  berechnet (Formel 3):  $\%dVO_2max = [(VO_2maxT2 - VO_2maxT1) / VO_2maxT1] \times 100$ . Fitnessverbesserungen drücken sich hierbei in positiven Werten aus.

Mithilfe des Flanker-Paradigmas werden Interferenzeffekte für konfligierende Stimuli identifiziert, die sich in verlängerten Reaktionszeiten (RT) oder verminderter Präzision (Accy) des Antwortverhaltens der Probanden ausdrücken. Die relative Änderung der zusätzlichen Reaktionszeit für inkongruente gegenüber kongruenten Stimuli berechnet sich wie folgt (Formel 4):  $\%DiffRT = [(RT_{inc} - RT_{con}) / RT_{con}] \times 100$ . In analoger Weise wurde die relative Änderung des Verhältnisses korrekter Antworten für inkongruente gegenüber kongruenten Stimuli erfasst (Formel 5):  $\%DiffAccy = [(Accy_{inc} - Accy_{con}) / Accy_{con}] \times 100$ . Die statistische Auswertung von Hintergrundvariablen sowie von Anthropometrie und Fitnessparametern erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 24<sup>®</sup> (IBM Corp, Armonk, USA). Nur einmalig zu Beginn der Studie erhobene Variablen wurden mittels Student's t-Test verglichen. Longitudinale Daten wurden mit einer ANOVA in einem zweifaktoriellen Design ausgewertet, mit der Probandengruppe (IG, CG) als Zwischensubjektfaktor und den Messzeitpunkten (T1, T2) als Innersubjektfaktor. Post-hoc-Vergleiche wurden mittels Student's t-Test gerechnet. Zusätzlich wurden in der Interventionsgruppe Pearson-Korrelationen zwischen dem individuellen Fitness-Zugewinn und korrespondierenden Änderungen der Verhaltensparameter bestimmt.

Die funktionellen Bilddaten wurden mit SPM8 analysiert (Statistical parametric mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK: <http://www.fl.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten umfasste eine Zeitkorrektur für die sukzessive Erfassung unterschiedlicher Schichten (slice-time-correction), eine räumliche Korrektur von Kopfbewegungen im MRT-Scanner, eine Korrektur magnetfeldbedingter Distorsionen, eine Segmentierung (Ashburner und Friston, 2005) der koregistrierten anatomischen Bilddaten für eine nachfolgende Normalisierung

und eine räumliche Glättung mit einem Gauss'schen Kernel von 8 mm FWHM (full width at half maximum). Für eine Analyse auf erster Ebene (Einzelprobandenebene) wurde ein generelles lineares Modell (Friston et al., 1995) in einem event-bezogenen Design mit separaten Regressoren für korrekt beantwortete inkongruente (inc) und kongruente (con) Stimuli aufgesetzt. Ein zusätzlicher Regressor bildete fehlerhaft beantwortete und ausgelassene Durchgänge ab. Für die kongruenten und inkongruenten Events ging die jeweilige Reaktionszeit mit in das Modell ein. Die Zeitserien wurden mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) gefaltet. Als zusätzliche Variablen wurden Ableitungen der HRF für Zeit und Dispersion, sechs Bewegungsparameter (für Translationen und Rotationen) und der Verlauf des mittleren Signals der weißen Substanz in die Design-Matrix mit aufgenommen. Für den zuletzt genannten Parameter wurde der Signalverlauf in der (anhand der Segmentation bestimmten) weißen Substanz aus den bewegungskorrigierten und normalisierten funktionellen Bilddaten ausgelesen, wofür die Marsbar-Toolbox zur Anwendung kam (Brett et al., 2002; Martin et al., 2015). Der Interferenzkontrast (inc>con) für beide Messzeitpunkte (T1 und T2) wurde in allen Probanden bestimmt und die resultierenden Kontrastbilder wurden in Analysen auf Gruppenebene mit einem flexiblen ANOVA-Design für Messwiederholungen übertragen. Dabei fungierten die Messzeitpunkte (T1, T2) als Innersubjektfaktor bzw. Gruppe (IG, CG) sowie Subjekt als Zwischensubjektfaktoren (Gläscher und Gitelman, 2008). Der Interaktionskontrast „Gruppe x Messezeitpunkt“ zeigt hier die Aktivitätsänderungen von T1 zu T2 zwischen den Vergleichsgruppen, und somit die Effekte des Sporttrainings auf die Hirnaktivierung an. Um lineare Assoziationen zwischen dem individuellen Ausmaß von Fitnesszuwachs und Änderungen der Hirnaktivität in der Interventionsgruppe zu explorieren, wurden Regressionsanalysen mit dem differentiellen Kongruenzkontrast [(inc>con T1) vs. (inc>con T2)] als abhängiger Variable und %dAUC<sub>50-125</sub> sowie %VO<sub>2</sub>max als Prädiktorvariablen durchgeführt. Cluster wurden unterhalb von  $p = 0,05$  FWE<sub>c</sub> (family-wise error, clusterkorrigiert) als signifikant angesehen, bei einem unkorrigierten Schwellenwert für Voxel von  $p < 0,001$ . Die Koordinaten wurden im MNI-Raum angegeben (Montreal Neurological Institute). Die anatomischen Angaben in den funktionellen Aktivierungskarten wurden anhand von automatic anatomical labeling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) mit Hilfe des WFU-Pick-Atlas (Wake Forest University) (Maldjian et al., 2003) festgelegt.

### 1.3 Ergebnisse

Zu Studienbeginn zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für Alter ( $t = -1,65$ ;  $p = 0,11$ ) und den geschätzten Intelligenzquotienten ( $t = 1,51$ ;  $p = 0,14$ ). Für den BDI-Depressionswert zeigte sich kein Effekt für Gruppe ( $F(1,35) = 1,97$ ;  $p = 0,17$ ), Messzeitpunkt ( $F(1, 35) = 3,44$ ;  $p = 0,07$ ) oder Interaktion ( $F(1, 35) = 0,48$ ;  $p = 0,49$ ). Weitere Hintergrundvariablen finden sich in Tabelle 1 der Publikation (Seite 28).

Der BMI erzielte einen signifikanten Interaktionseffekt (Gruppe x Zeit,  $F(1,35) = 27,07$   $p < 0,001$ ) und einen signifikanten Haupteffekt für Zeit ( $F(1,35) = 7,28$ ,  $p = 0,011$ ). Die Ruheherzfrequenz zeigte einen signifikanten Effekt für Gruppe ( $F(1,35) = 6,34$ ,  $p = 0,017$ ), Zeit ( $F(1,35) = 20,77$ ;  $p < 0,001$ ) und Interaktion  $F(1,35) = 2,7$ ;  $p = 0,001$ ), siehe Tabelle 2, Seite 29. Die signifikanten Interaktionen wurden jeweils durch eine Reduktion von BMI und Ruheherzfrequenz über die Zeit in der Interventionsgruppe getrieben.

Vollständige sportphysiologische Parameter waren für 23 Probanden der Interventions- und 11 Probanden der Kontrollgruppe vorhanden, so dass sich die sportphysiologisch analysierte Gruppengröße entsprechend verminderte. Ruhelaktatwerte waren für beide Gruppen und zu beiden Messzeitpunkten nicht signifikant verschieden. Für BLC AUC<sub>50-125</sub> zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt ( $F(1, 32) = 23,51$   $p < 0,001$ ), ebenso für VO<sub>2</sub>max ( $F(1,32) = 7,04$   $p = 0,012$ ). Die Interventionsgruppe verzeichnete hierbei einen signifikanten Abfall für BLC AUC<sub>50-125</sub>, ( $t(22) = -5,11$   $p < 0,001$ ) sowie einen signifikanten Anstieg für VO<sub>2</sub>max ( $t(22) = 4,96$   $p < 0,001$ ), siehe Abbildungen 2 und 3, Seite 29 f.. Eine signifikante Korrelation dieser sportphysiologischen Veränderungen untereinander zeigte sich nicht. In der Kontrollgruppe fanden sich keine signifikanten Änderungen für diese Parameter über die Zeit.

Für den Flanker-Task ergaben sich hinsichtlich des Anteils korrekter Antworten keine signifikanten Effekte für Gruppe, Zeit oder Interaktion (siehe Tabelle 3, Seite 30). Für die Reaktionszeiten fand sich lediglich ein signifikanter Effekt für Zeit ( $F(1, 35) = 7,20$   $p = 0,011$ ). In der Interventionsgruppe zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Änderungen der Fitness- und der Verhaltensparameter.

Auf Bildgebungsebene erbrachte die ANOVA für den Interferenzkontrast, also  $(inc > conT1) \times (inc > conT2)$ , keine signifikanten FWEc-korrigierten Ergebnisse. In einer Regressionsanalyse mit %dAUC<sub>50-125</sub> als Prädiktorvariable (und Alter, geschätztem Intelligenzquotienten sowie BDI-Änderung als Kovariaten) konnten für die

Interventionsgruppe signifikante Assoziationen mit Änderungen der Hirnaktivität in rechtem Gyrus frontalis medius, linkem Gyrus frontalis inferior, linkem Gyrus frontalis medius, linker Insula und rechtem Gyrus frontalis inferior nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4, Seite 31 und Abbildung 4, Seite 32). Dies verdeutlicht, dass Teilnehmer der Interventionsgruppe mit einem höheren Fitnesszuwachs (gemessen an %dAUC<sub>50-125</sub>) über den Messzeitraum hinweg einen größeren Aktivierungsanstieg in den oben genannten Arealen verzeichnen konnten. Eine entsprechende Regressionsanalyse mit VO<sub>2</sub>max lieferte hingegen keine signifikanten Ergebnisse.

## 1.4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer sechsmonatigen Sportintervention auf die Ergebnisse eines Flanker-Task in einer mittelalten männlichen Kohorte von bisherigen Nichtsportlern untersucht. Zur Messung der Fitnessänderungen kamen nicht nur VO<sub>2</sub>max als traditioneller Parameter für maximale Leistung zum Einsatz, sondern auch Blutlaktatkurven, mit dem Ziel, physiologische Änderungen durch moderates Training optimiert abbilden zu können. Während auf Gruppenebene keine signifikanten Effekte für Verhalten und neuronale Aktivierungsmuster gefunden werden konnten, zeigte sich in Regressionsanalysen in der Interventionsgruppe eine Korrelation von Änderungen der Hirnaktivierung und individuellen Fitnesszugewinnen. Es ist hervorzuheben, dass diese Assoziationen zwar für BLC, jedoch nicht für VO<sub>2</sub>max beobachtet wurden. Dies könnte darauf hinweisen, dass BLC-basierte Fitnessmaße sensibler auf Hirnaktivierungsänderung reagieren, die nach regelmäßigem moderaten Fitnesstraining auftreten.

Basierend auf veröffentlichten fMRT-Studien zur Modulation von Exekutivfunktionen durch Sportinterventionen (Colcombe et al., 2004; Chaddock et al., 2012) erwarteten wir trainingsbezogene Änderungen der Hirnaktivierung für inkongruente gegenüber kongruenten Flanker-Stimuli in fronto-cingulo-parietalen Netzwerken (Niendam et al., 2012). Die Interventionsgruppe zeigte keine signifikanten Aktivierungsänderungen im Vergleich zu einer passiven Kontrollgruppe. Es konnte jedoch dargestellt werden, dass das individuelle Ausmaß individueller Fitnesszuwächse in der Interventionsgruppe (gemessen anhand von AUC<sub>50-125</sub>) in einem linearen Zusammenhang mit Aktivitätsänderungen in Komponenten dieses Netzwerkes steht. Frühere, querschnittliche

fMRT-Studien zu Aufgaben der exekutiven Kontrolle haben zwar lineare Korrelationen zwischen Fitnessstatus und Hirnaktivitätslevels beschrieben (Prakash et al., 2011; Wong et al., 2015), jedoch wurden bislang noch keine längsschnittlichen Assoziationen zwischen Änderungen des Fitnessstatus und Änderungen der Hirnaktivität berichtet. Wenngleich es sich um reine Korrelationen handelt, so unterstützt das Ergebnis dieser Studie doch die Prämisse, dass Sportinterventionen durch resultierende Fitnessverbesserungen Einfluss auf Hirnfunktionen haben können, die mit exekutiven Kontrollfunktionen in Verbindung stehen.

Die Studie gibt zudem erste Anhalte dafür, dass Veränderungen der BLC diese Fitnessverbesserungen besser repräsentieren als  $VO_2\text{max}$  (Vollaard et al., 2009). Beide Parameter unterliegen jedoch gewissen Limitationen, da sie sich primär auf Muskelphysiologie beziehen, und eine Eins-zu-eins-Korrespondenz von Adaptationen auf Hirnebene nicht ohne weiteres angenommen werden kann, wie bereits von Dustman (Dustman et al., 1984) bezüglich  $VO_2\text{max}$  festgestellt worden ist. Die diskutierten sportphysiologischen Maße stellen lediglich Surrogate für die zugrundeliegenden neurohumoralen Adaptationen dar, die mit funktionaler Plastizität in Verbindung stehen. Die tatsächlichen Mediatorprozesse sind in ihrer Gänze bei weitem noch nicht aufgeklärt, in Ansätzen sind jedoch bereits direkte Einflüsse von Laktat auf das Gehirn beschrieben worden. In diesem Zusammenhang wurde beispielsweise vorgebracht, dass über mit Laktat in Verbindung stehende Signalwege die Sekretion von „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) (Bergersen, 2015; Proia et al., 2016) beeinflusst werden kann, einem Molekül, das wiederholt mit der Vermittlung positiver Effekte von Sporttraining auf kognitive Prozesse und Hirnfunktionen in Zusammenhang gebracht worden ist (Duzel et al., 2016). Hieran anschließend kann spekuliert werden, dass trainingsinduzierte Adaptationen von laktatbezogenen Signalwegen plastizitätsrelevante Mechanismen modulieren - und somit einen entfernten Effekt auf die Hirnaktivität bei exekutiven Kontrollfunktionen haben können.

Die im Ergebnisteil dieser Studie genannten Hirnregionen überlappen in Teilen mit Arealen, die in vorherigen Quer- und Längsschnittstudien unter Verwendung eines Flanker-Task oder ähnlicher Aufgaben identifiziert wurden. Wir konnten lineare Assoziationen mit Verschiebungen der Laktatkurve im bilateralen Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior beobachten, was in Einklang mit verschiedenen

Untersuchungen steht, die trainingsbezogene Aktivierungsänderungen in bilateralen (Chaddock et al., 2012; Prakash et al., 2011) oder rechtsseitigen frontalen Arealen (Colcombe et al., 2004; Wong et al., 2015) beschrieben haben. Darüber hinaus konnten trainingsbezogene Aktivierungsänderungen in der linken anterioren Insula festgestellt werden, einer Region die ebenfalls mit exekutiven Kontrollfunktionen in Verbindung gebracht worden ist (Ullsperger und von Cramon, 2001; Yucel et al., 2007; Fitzgerald et al., 2005). Einige Studien haben zusätzlich fitnessbezogene Aktivitätsänderungen im ACC festgestellt (Colcombe et al., 2004; Voelcker-Rehage et al., 2011; Krafft et al., 2014; Chaddock et al., 2012; Wong et al., 2015). Für die vorliegende Studie können weder signifikante Gruppenunterschiede noch lineare Assoziationen von Aktivitätsänderungen mit individueller Fitnesszunahme in dieser Region berichtet werden, selbst nicht für eine unkorrigierte Signifikanz von  $p < 0,001$  auf Voxel Ebene.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass die genannten Ergebnisse nicht mit allen Teilen der Literatur in Einklang stehen. Während in der vorliegenden Studie eine erhöhte Rekrutierung von frontalen Arealen bei erhöhter Fitness beobachtet wurde (Colcombe et al., 2004), berichten einige Autoren sowohl in Quer- (Voss et al., 2011; Voelcker-Rehage et al., 2010) als auch in Längsschnittstudien (Voelcker-Rehage et al., 2011; Chaddock-Heyman et al., 2013) über geringere frontale Aktivität, was auf eine gesteigerte neuronale Effizienz hindeuten könnte. Für den ACC wurden sowohl fitnessbezogene Zu- (Krafft et al., 2014; Chaddock et al., 2012; Wong et al., 2015) als auch Abnahmen (Colcombe et al., 2004; Voelcker-Rehage et al., 2011) der aufgabenspezifischen Aktivität beschrieben, während in dieser Studie keine Änderung festgestellt wurde. Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur können nicht allein anhand von naheliegenden Unterschieden im Studiendesign oder der jeweils untersuchten Altersgruppe erklärt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass beispielsweise Unterschiede im Aufgabendesign eine Rolle spielen, beispielsweise indem implizit verschiedene Prozessierungsstrategien nahegelegt werden. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass verschiedene Fitnesslevels sich unterschiedlich auf die Leistung von Paradigmen auswirken, wenn in diesen entweder proaktive oder retroaktive Kontrollstrategien zur Anwendung kommen (Braver, 2012; Kamijo und Masaki, 2016). Zum aktuellen Zeitpunkt sind die spezifischen Zusammenhänge von Sporttraining und den funktionellen Korrelaten exekutiver Kontrollfunktionen noch nicht vollständig

verstanden, so dass weitere Untersuchungen noch wertvolle Erkenntnisse hinzufügen können.

Im Hinblick auf die Leistungsparameter der exekutiven Kontrollaufgabe (RT, Accy) wurden in dieser Studie keine signifikanten sportbezogenen Gruppeneffekte gefunden. Während in einer Querschnittsstudie für Reaktionszeiten signifikante Unterschiede zwischen Probandengruppen unterschiedlicher Fitnesslevels berichtet wurden (Colcombe et al., 2004), sind sportbezogene Interaktionseffekte für geänderte Reaktionszeitdifferenzen zwischen inkongruenten und kongruenten Stimuli über die Zeit in verschiedenen Studien nicht beschrieben worden (Colcombe et al., 2004; Chaddock et al., 2012). Eine frühere Studie konnte jedoch zeigen, dass sportlich fittere Probanden eine hohe Präzision des Antwortverhaltens (Accy) über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten konnten als weniger fitte Probanden (Chaddock et al., 2012). Die möglichen Gründe für ein Fehlen von signifikanten Verhaltenseffekten in der vorliegenden Untersuchung sind vielfältig. Eine denkbare Erklärung wäre, dass zwar Verhaltenseffekte existieren, diese jedoch aufgrund der relativ kleinen und unterschiedlichen Gruppengrößen nicht detektierbar waren (Legault et al., 2011). In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse (Young et al., 2015) wurde gezeigt, dass die Effekte von kardiovaskulärer Fitness auf exekutive Kontrollfunktionen subtiler zu sein scheinen als initial vermutet (Colcombe und Kramer, 2003). Die in dieser Studie gemessenen Effektstärken für Reaktionszeitdifferenzen legen eine mittlere Reduktion von Interferenzeffekten in der Interventionsgruppe nahe (Cohen's  $d > 0,5$ ), jedoch wurde eine geringe Reduktion auch in der Kontrollgruppe beobachtet ( $d > 0,2$ ), so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein relevanter Wiederholungseffekt vorliegt. Darüber hinaus ist es möglich, dass die moderate Intensität und die gewählte Interventionsdauer von sechs Monaten nicht ausreichend gewesen sind, um in einer mittelalten Altersgruppe, in der von einem gerade erst einsetzenden Abbau von Hirnfunktionen ausgegangen werden muss, eindeutige Verhaltenseffekte zu erzielen. Wie erwartet war die Sportintervention von moderater Intensität erfolgreich darin, die kardiovaskuläre Fitness der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant zu erhöhen. Interessanterweise konnten signifikante Korrelationen der Hirnaktivierung während der Ausführung des Flanker-Tasks nur für Veränderungen von  $AUC_{50-125}$  gefunden werden, jedoch nicht für  $VO_{2max}$ . Eine frühere Studie hatte eine vergleichbare Korrelation mit  $VO_{2peak}$  ebenfalls nicht feststellen können (Krafft et al., 2014). Dies



könnte ein Hinweis darauf sein, dass Verschiebungen der Blutlaktatkurve Änderungen durch moderates Training tatsächlich besser abzubilden vermögen. Der  $AUC_{50-125}$ -Wert kann relativ einfach im Bereich des monoexponentiellen Anstiegs der Laktatkurve berechnet werden. Der frühe Teil der Kurve (0-50 W) wurde nicht mit einbezogen, da der Anstieg der Laktatkonzentration erst verzögert nach Beginn der sportlichen Aktivität einsetzt. Ein entscheidender Vorteil der Laktatmessung liegt darin, dass sie unabhängig von der individuellen Fähigkeit (bzw. Motivation) der Teilnehmer ist, ihr physiologisch mögliches Maximum zu erreichen, da die Verschiebungen der Kurve über einen weiten Intensitätsbereich abgeleitet wird. Dies ist ein entscheidender Vorteil für die Leistungsdiagnostik in zuvor untrainierten Studienteilnehmern, die es nicht gewohnt sind, an ihre Leistungsgrenzen zu gehen. Es sind in dieser Hinsicht jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig, um verschiedene Fitnessparameter detaillierter zu vergleichen und ihren jeweiligen Nutzen für Bildgebungsstudien besser zu erforschen. Während in dieser Studie die Interventionsgruppe mit einer passiven Kontrollgruppe verglichen worden ist, plädieren andere Autoren für Vergleiche mit aktiven Gruppentätigkeiten wie Dehnübungen (Colcombe et al., 2004; Hotting et al., 2012) oder Koordinationstraining (Hotting et al., 2012), um so für soziale Interaktionseffekte zu kontrollieren. Es muss jedoch beachtet werden, dass derartige Trainingsregimes ebenfalls Einfluss auf exekutive Kontrollfunktionen haben (Voelcker-Rehage et al., 2011) und somit Effekte durch aerobes Sporttraining maskieren können, wenn sie als Kontrollbedingungen eingesetzt werden. Als weiterer wichtiger Punkt ist zu beachten, dass die Einteilung in eine aktive Kontrollgruppe den Lebensstil und das Verhalten der Teilnehmer in Richtung einer verstärkten sportlichen Aktivität beeinflussen kann (Maass et al., 2015; Ruscheweyh et al., 2011), wodurch Verzerrungseffekte im Gruppenvergleich möglich werden.

In der vorliegenden Studie erfolgte keine randomisierte Gruppenzuteilung, was als klare Limitation für die Aussagekraft der Ergebnisse angesehen werden muss. In der Tat gewährleisteten randomisierte Gruppenzuteilungen insbesondere die Kontrolle für einen Selbstselektionsbias. Es kann dennoch festgehalten werden, dass die genannten Nachteile die wichtigsten Resultate der Studie nicht entwerten, da diese nicht auf Gruppenunterschieden, sondern auf direkten Assoziationen zwischen individuellen

trainings-induzierten Fitnesszuwächsen und zerebralen Aktivierungsänderungen allein innerhalb der Interventionsgruppe basieren.

Die anhand der sportphysiologischen Parameter nachgewiesenen individuellen Unterschiede der Trainingsergebnisse für die Teilnehmer in der Interventionsgruppe bedürfen weiteren Untersuchungen. In der vorliegenden Studie wurde die regelmäßige Trainingsteilnahme mit Ausnahme der einmal wöchentlich stattfindenden Einheit nicht direkt supervidiert, so dass diesbezügliche Trainingsunterschiede einen großen Teil der Varianz durchaus erklären könnten. In aktuellen Interventionsstudien wurde bereits auf Korrelationen zwischen Trainingsfrequenz und behavioralen Leistungen der Exekutivkontrolle hingewiesen (Hillman et al., 2014). Für zukünftige Studien erscheint es ratsam, das Trainingsverhalten besser zu kontrollieren, zum Beispiel mit Hilfe moderner Tracking-Sensoren (Burzynska et al., 2014). Zudem könnte die Aufnahme von Variablen aus den Bereichen Genetik (Stroth et al., 2010; Erickson et al., 2013; Voelcker-Rehage et al., 2015) und Ernährung (Leckie et al., 2014) die Ergebnisse weiter differenzieren.

Schließlich sind geschlechtsspezifische Unterschiede ein Faktor, der in zukünftigen Studien sinnvoll untersucht werden sollte, da es bereits Hinweise darauf gibt, dass weibliche Probanden auf körperliche Aktivität mit größeren kognitiven Verbesserungen reagieren als männliche (Colcombe und Kramer, 2003; Barha et al., 2017).

In der Gesamtbetrachtung unterstützen die vorliegenden Ergebnisse den Gedanken, dass trainingsinduzierte Plastizität von mit Exekutivfunktionen in Zusammenhang stehender Hirnaktivität auch im mittleren bis späten Erwachsenenalter beobachtet werden kann, wobei diese quantitativ mit dem individuellen Trainingsausmaß korreliert. Für moderate Sportprogramme, die nicht auf eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme abzielen, scheint hierbei die Veränderung der Blutlaktatkurve einen sensitiveren Parameter zur Abbildung von relevanten Fitnessveränderungen darzustellen als  $VO_2\text{max}$ .

## 1.5 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005. 26: 839–851

Barha CK, Hsiung G-YR, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Jacova C, Lee PE, Munkacsy M, Cheung W, Liu-Ambrose T. Sex Difference in Aerobic Exercise Efficacy to Improve Cognition in Older Adults with Vascular Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2017. 60: 1397–1410

Bergersen LH. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2015. 35: 176–185

Bosquet L, Leger L, Legros P. Methods to determine aerobic endurance. *Sports Med*. 2002. 32: 675–700

Braver TS. The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in cognitive sciences*. 2012. 16: 106–113

Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. Abstract presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan, Vol 16, No 2, abstract 497.

Burzynska AZ, Chaddock-Heyman L, Voss MW, Wong CN, Gothe NP, Olson EA, Knecht A, Lewis A, Monti JM, Cooke GE, Wojcicki TR, Fanning J, Chung HD, Awick E, McAuley E, Kramer AF. Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS one*. 2014. 9: e107413

Chaddock L, Erickson K, Prakash R, Voss M, VanPatter M, Pontifex M, Hillman C, Kramer A. A functional MRI investigation of the association between childhood aerobic fitness and neurocognitive control. *Biol Psychol*. 2012. 89: 260–268

Chaddock-Heyman L, Erickson KI, Voss MW, Knecht AM, Pontifex MB, Castelli DM, Hillman CH, Kramer AF. The effects of physical activity on functional MRI activation associated with cognitive control in children: a randomized controlled intervention. *Front Hum Neurosci*. 2013. 7: 72

Chang M, Jonsson PV, Snaedal J, Bjornsson S, Saczynski JS, Aspelund T, Eiriksdottir G, Jonsdottir MK, Lopez OL, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010. 65: 1369–1374

Cherbuin N, Brinkman C. Hemispheric interactions are different in left-handed individuals. *Neuropsychology*. 2006. 20: 700–707

Choi JC, Park SK, Kim Y-H, Shin Y-W, Kwon JS, Kim JS, Kim J-W, Kim SY, Lee SG, Lee MS. Different brain activation patterns to pain and pain-related unpleasantness during the menstrual cycle. *Anesthesiology*. 2006. 105: 120–127

Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003. 14: 125–130

Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004. 101: 3316–3321

Dustman RE, Ruhling RO, Russell EM, Shearer DE, Bonekat HW, Shigeoka JW, Wood JS, Bradford DC. Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiol Aging.* 1984. 5: 35–42

Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain: a journal of neurology.* 2016. 139: 662–673

Erickson KI, Banducci SE, Am Weinstein, Macdonald A3, Ferrell RE, Halder I, Flory JD, Manuck SB. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychological science.* 2013. 24: 1770–1779

Erickson KI, Hillman CH, Kramer AF. Physical activity, brain, and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences.* 2015. 4: 27–32

Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics.* 1974: 143–149

Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry.* 2005. 57: 287–294

Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 1995. 2: 45–53

Gläscher J, Gitelman D, 2008: Contrast weights in flexible factorial design with multiple groups of subjects. <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=spm;bbc7faf8.0805> (Zugriffdatum 02.08.2018)

Guiney H, Machado L. Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychon Bull Rev.* 2013. 20: 73–86

Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007. 39: 1423–1434

Hautzinger M. The Beck Depression Inventory in clinical practice. *Nervenarzt.* 1991. 62: 689–696

Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, Raine LB, Scudder MR, Drollette ES, Moore RD, Wu C-T, Kamijo K. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics*. 2014. 134: 71

Hotting K, Reich B, Holzschnieder K, Kauschke K, Schmidt T, Reer R, Braumann K-M, Roder B. Differential cognitive effects of cycling versus stretching/coordination training in middle-aged adults. *Health Psychol*. 2012. 31: 145–155

Jones A. The Physiology of the World Record Holder for the Women's Marathon. *International Journal of Sports Science and Coaching*. 2006. 1: 101–116

Kamijo K, Masaki H. Fitness and ERP Indices of Cognitive Control Mode during Task Preparation in Preadolescent Children. *Frontiers in human neuroscience*. 2016. 10: 441

Karr JE, Areshenkoff CN, Rast P, Garcia-Barrera MA. An empirical comparison of the therapeutic benefits of physical exercise and cognitive training on the executive functions of older adults: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychology*. 2014. 28: 829–845

Krafft CE, Schwarz NF, Chi L, Weinberger AL, Schaeffer DJ, Pierce JE, Rodrigue AL, Yanasak NE, Miller PH, Tomporowski PD, Davis CL, McDowell JE. An 8-month randomized controlled exercise trial alters brain activation during cognitive tasks in overweight children. *Obesity (Silver Spring)*. 2014. 22: 232–242

Leckie RL, Manuck SB, Bhattacharjee N, Muldoon MF, Flory JM, Erickson KI. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. *Neuropsychologia*. 2014. 59: 103–111

Legault C, Jennings JM, Katula JA, Dagenbach D, Gaussoin SA, Sink KM, Rapp SR, Rejeski WJ, Shumaker SA, Espeland MA. Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes. *BMC Geriatr*. 2011. 11: 27

Maass A, Duzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Lovden M, Lindenberger U, Backman L, Braun-Dullaeus R, Ahrens D, Heinze HJ, Muller NG, Duzel E. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry*. 2015. 20: 585–593

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003. 19: 1233–1239

Martin JA, Karnath H-O, Himmelbach M. Revisiting the cortical system for peripheral reaching at the parieto-occipital junction. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2015. 64: 363–379

Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012. 12: 241–268

Nieuwenhuis S, Stins JF, Posthuma D, Polderman TJC, Boomsma DI, Geus EJ de. Accounting for sequential trial effects in the flanker task: conflict adaptation or associative priming? *Mem Cognit.* 2006. 34: 1260–1272

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971. 9: 97–113

Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain.* 1998. 76: 223–229

Prakash R, Voss M, Erickson K, Lewis J, Chaddock L, Malkowski E, Alves H, Kim J, Szabo A, White S, Wojcicki T, Klamm E, McAuley E, Kramer A. Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. *Front Hum Neurosci.* 2011. 4: 229

Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Kramer AF. Physical activity and cognitive vitality. *Annual review of psychology.* 2015. 66: 769–797

Proia P, Di Liegro CM, Schiera G, Fricano A, Di Liegro I. Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences.* 2016. 17

Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, Völker K, Ho HV, Mooren F, Knecht S, Flöel A. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol. Aging.* 2011. 32: 1304–1319

Schmidt K-H, Metzler P. *Wortschatztest.* Weinheim: Beltz Test GmbH. 1992

Sjodin B, Svedenhag J. Applied physiology of marathon running. *Sports Med.* 1985. Two: 83–99

Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine.* 2010. 72: 239–252

Stroth S, Reinhardt RK, Thone J, Hille K, Schneider M, Hartel S, Weidemann W, Bos K, Spitzer M. Impact of aerobic exercise training on cognitive functions and affect associated to the COMT polymorphism in young adults. *Neurobiology of learning and memory.* 2010. 94: 364–372

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002. 15: 273–289

Ullsperger M, von Cramon, D Y. Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *NeuroImage.* 2001. 14: 1387–1401

Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger U. Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. *Eur J Neurosci*. 2010. 31: 167–176

Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger U. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front Hum Neurosci*. 2011. 5: 26

Voelcker-Rehage C, Jeltsch A, Godde B, Becker S, Staudinger UM. COMT gene polymorphisms, cognitive performance, and physical fitness in older adults. *Psychology of Sport and Exercise*. 2015. 20: 20–28

Vollaard NBJ, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, Rooyackers O, Jansson E, Greenhaff PL, Timmons JA, Sundberg CJ. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol (1985)*. 2009. 106: 1479–1486

Voss MW, Chaddock L, Kim JS, Vanpatter M, Pontifex MB, Raine LB, Cohen NJ, Hillman CH, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with greater efficiency of the network underlying cognitive control in preadolescent children. *Neuroscience*. 2011. 199: 166–176

Wong CN, Chaddock-Heyman L, Voss MW, Burzynska AZ, Basak C, Erickson KI, Prakash RS, Szabo-Reed AN, Phillips SM, Wojcicki T, Mailey EL, McAuley E, Kramer AF. Brain activation during dual-task processing is associated with cardiorespiratory fitness and performance in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015. 7: 154

Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015. 4: CD005381

Yucel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Clarke K, Phillips ML, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2007. 64: 946–955

Zhu N, Jacobs DR, Schreiner PJ, Yaffe K, Bryan N, Launer LJ, Whitmer RA, Sidney S, Demerath E, Thomas W, Bouchard C, He K, Reis J, Sternfeld B. Cardiorespiratory fitness and cognitive function in middle age: the CARDIA study. *Neurology*. 2014. 82: 1339–1346

# SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

## Executive control processes are associated with individual fitness outcomes following regular exercise training: blood lactate profile curves and neuroimaging findings

Received: 19 July 2017  
Accepted: 8 March 2018  
Published online: 20 March 2018

M. C. Pense<sup>1</sup>, M. Daamen<sup>1</sup>, L. Scheef<sup>1</sup>, H. U. Knigge<sup>2</sup>, S. Rojas Vega<sup>2</sup>, J. A. Martin<sup>1</sup>, H. H. Schild<sup>3</sup>, H. K. Strüder<sup>2</sup> & H. Boecker<sup>1</sup>

Cardiovascular training has been associated with neuroimaging correlates of executive control functions (ECF) in seniors and children/adolescents, while complementary studies in middle-aged populations are lacking. Ascribing a prominent role to cardiorespiratory fitness improvements, most studies concentrated on training-induced gains in maximal oxygen uptake (VO<sub>2</sub>max), although other fitness indices may provide complementary information. Here, we investigated the impact of long-term sub-maximal exercise training on interference control, considering individual training-induced shifts in blood lactate profile curves (BLC) and VO<sub>2</sub>max. Twenty-three middle-aged sedentary males (M = 49 years) underwent a six-month exercise program (intervention group, IG). Additionally, 14 individuals without exercise training were recruited (control group, CG, M = 52 years). Interference control was assessed before and after the intervention, using a functional magnetic resonance imaging (fMRI) flanker paradigm. Task performance and brain activations showed no significant group-by-time interactions. However, regression analyses in the IG revealed significant associations between individual fitness gains and brain activation changes in frontal regions, which were not evident for VO<sub>2</sub>max, but for BLC. In conclusion, training-induced plasticity of ECF-related brain activity can be observed in late middle adulthood, but depends on individual fitness gains. For moderate training intensities, BLC shifts may provide sensitive markers for training-induced adaptations linked to ECF-related brain function.

Human studies indicate that exercise training improves executive control functions (ECF) necessary for 'top-down' regulation of goal-directed behaviour, and may help to ameliorate ageing-related decline of these cognitive abilities<sup>1,2</sup>. One aspect of ECF frequently examined in exercise-related studies is interference control, as measured by Stroop colour-word tasks<sup>3</sup>, or variants of the Eriksen flanker task<sup>4</sup>. In these paradigms, selective attention has to be focused on a target stimulus (or stimulus feature, e.g. colour), while inhibiting interference due to involuntary processing of distracting contextual information<sup>2</sup>.

Frequently, training-induced effects on ECF-related performance and brain function are linked to improvements in cardiorespiratory fitness (CRF), which are supposed to trigger physiological adaptations in the brain, e.g. through neurotrophic mechanisms<sup>5</sup>. To date, most evidence for the hypothesis that behavioural efficiency of interference control is positively related to CRF is based on cross-sectional studies examining populations with varying levels of habitual physical activity<sup>2,6</sup>. However, there are also more direct findings from randomized

<sup>1</sup>Functional Neuroimaging Group, Department of Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. <sup>2</sup>Institute of Movement and Neurosciences, German Sport University Cologne, Cologne, Germany. <sup>3</sup>Department of Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. Correspondence and requests for materials should be addressed to H.B. (email: [Henning.Boecker@ukbonn.de](mailto:Henning.Boecker@ukbonn.de))



controlled trials (RCT)<sup>17–10</sup> suggesting training-induced behavioural improvements. This holds also true for neuroimaging studies which have started to unravel the brain mechanisms by which physical training and cardiovascular fitness changes are associated with ECF. A seminal functional magnetic resonance imaging (fMRI) study<sup>9</sup> examining older adults observed that six months of aerobic exercise did not only improve cardiovascular fitness and reduce behavioural conflict for incongruent stimuli in a flanker paradigm, but also showed enhanced brain activations in the right middle frontal gyrus (MFG) and left superior parietal lobule as well as decreased activations in the dorsal anterior cingulate cortex (ACC). Subsequent RCTs in children and older adults provided further support for exercise-induced changes of brain activation in lateral fronto-parietal and ACC areas<sup>10–12</sup>. Meanwhile, there is still a paucity of studies examining young and middle-aged adult populations, especially in the neuroimaging literature<sup>13–15</sup>, suggesting that more empirical research is needed to make inferences about the beneficial effects of regular physical activity in the latter age range<sup>16</sup>. Although the beneficial influence of regular physical exercise on ECF may be most pronounced during the dynamic phase of brain maturation and ageing, subtle improvements may already be observed during middle age. At least, epidemiological studies suggest that higher levels of physical activity (or physical fitness) during midlife may be linked with better cognitive performance (or less cognitive decline) in later life, although evidence remains mixed<sup>17,18</sup>. Various RCTs report direct associations between training-induced fitness gains and changes in brain structure<sup>19–23</sup> or function<sup>10,24</sup>. Some of the above-mentioned interventional studies report no significant group differences in fitness changes between exercise and control arms, yet observe linear associations with individual amounts of change in physiological fitness parameters<sup>20,23</sup>, which may indicate that beneficial effects of fitness training could be obscured by varying treatment responses of the participants.

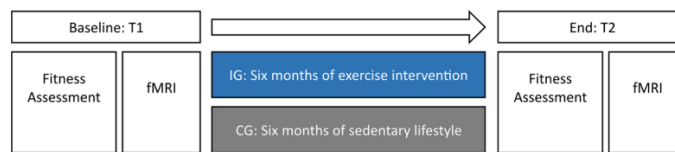
It is important to note that previous studies have mostly employed physical fitness parameters that do not necessarily best reflect the physiological changes typically induced by the intensity and duration of the stated exercise intervention. As an example, the aforementioned study by Colcombe *et al.*<sup>9</sup> assessed fitness using maximal oxygen uptake ( $\text{VO}_2\text{max}$ ; i.e. reflecting exercise performance at 100% heart rate), although the exercise training program used required walking up to 45 min with an exercise intensity of only 60–70% heart rate (HR) reserve. While  $\text{VO}_2\text{max}$  is an important determinant of endurance exercise performance<sup>25</sup> and provides a good method to assess the physiological change at a maximal exercise level, it is not necessarily the optimal parameter to characterize effects of moderate exercise intensity. Instead, measurements of changes in blood lactate may provide a more sensitive indicator for adaptations in this exercise training range. Analyses of blood lactate profile curves (BLC) do not play a major role in the neuroimaging literature as yet, although they are well established in sport sciences for determining cardiovascular fitness<sup>26</sup>. The inherent advantage of BLC is that they contain information about changes related to sub-maximal exercise, whereas  $\text{VO}_2\text{max}$  focuses primarily on higher exercise intensities. In running, the highest  $\text{VO}_2\text{max}$  values are typically found in elite 5,000 m runners, because these athletes are required to run at 94–98% of maximum heart rate for ~13 minutes<sup>27,28</sup>, while marathon runners run at lower training intensities (i.e. 65–80% maximum heart rate) for 2 hours or longer, and other physiological factors become relatively more important here<sup>25</sup>. Notably, the determinants of sub-maximal exercise performance are a combination of  $\text{VO}_2\text{max}$ ,  $\text{O}_2$  cost of exercising at sub-maximal speeds (i.e. exercise economy), and the BLC<sup>27</sup>. Exercise economy is determined by many physiological and biomechanical factors that contribute to exercise performance, and is measured to quantify energy utilisation while exercising at an aerobic intensity<sup>29,30</sup>. In sum,  $\text{VO}_2\text{max}$  is less sensitive for monitoring changes in fitness associated with moderate intense physical activity. Additionally,  $\text{VO}_2$  values, when expressed relative to body mass, may be artificially influenced by reduced weight rather than improved cardiovascular fitness<sup>31,32</sup>. For these reasons, we consider the assessment of BLC a more appropriate method to reflect adaptations due to regular moderate sub-maximal exercise training, which can eventually be linked to neuroimaging data.

Based on the aforementioned lines of reasoning, we conducted a longitudinal exercise intervention in a cohort of sedentary middle-aged males, to further investigate possible effects of regular aerobic exercise on interference control (as assessed in an fMRI Flanker task paradigm) in this age group, and selected a moderate, sub-maximal aerobic exercise training intensity that followed international recommendations<sup>33</sup>. We hypothesized behavioural and imaging changes to reflect training induced fitness gains in a dose-dependent fashion. Crucially, to assess physiological changes that specifically reflect adaptations due to this moderate cardiovascular training, we employed cycle ergometry not only to obtain a traditional parameter of maximum performance ( $\text{VO}_2\text{max}$ ), but also to examine training effects on BLC. In addition to comparing this training intervention group with a non-intervention control group, our study aimed to investigate how individual gains in BLC and  $\text{VO}_2\text{max}$  correlate with changes in flanker task performance and brain activation in ECF-related fronto-parietal networks, while assuming that BLC would show more robust associations in our participants.

## Methods

**General study outline.** The study design is summarized in Fig. 1. The experiment was part of a larger study that included a comprehensive battery of structural and functional magnetic resonance imaging sessions (to be reported elsewhere). A cohort of middle-aged sedentary males was recruited for a six-month exercise training intervention in preparation for a half marathon (intervention group, IG). We additionally recruited a control group (CG) not undergoing any systematic intervention. Group allocation was not randomized, i.e. the CG could primarily serve to monitor possible influences due to measurement repetition and scanner variance.

All participants completed a standardized fitness assessment (in Cologne) as well as structural and functional MRI protocols (in Bonn, average time lapse  $30 \pm 25.06$  days), both at baseline (T1) and after the six-month period (T2). The participants of the intervention group started their regular training after the first neuroimaging scan and continued until the second scan was performed. To minimize acute influences of exercise training prior to assessments, all participants were instructed to avoid physical exercise for 24 hours before each MRI scan. All participants gave written informed consent. The study was approved by the local ethics committee of the



**Figure 1.** Experimental design. All participants were scanned before and after the intervention period and fitness assessments took place at T1 and T2.

University Hospital Bonn (Lfd. Nr. 297/08), according to national legislation and the Declaration of Helsinki, and is registered in the German Clinical Trials Register (Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS, Study-ID: DRKS00013211, Universal Trial Number, UTM: U1111-1205-5292, date of registration: December 1<sup>st</sup> 2017).

**Participants.** Healthy, male, community-dwelling volunteers were recruited for the study. Exercise history was assessed based on semi-structured self-reports, and no subjects were included who reported at least weekly physical exercise training within the last two years. Furthermore, no participants were included who were involved in sport club activities during that time period. Subjects with daily physical activity related to personal transport (e.g. cycling to work) were excluded. Thirty-three participants joined the IG, of which 23 completed the study and were included in the final analysis (mean age  $49.00 \pm 5.32$  years). Five participants dropped out from the intervention and for another five participants the fMRI data were corrupted. The initial control group included 25 participants of which 14 full datasets for imaging and behavioural parameters could be acquired (mean age  $52.21 \pm 6.39$  years). From the control group, five participants dropped out, three participants did not keep their sedentary lifestyle and the fMRI data of another three participants were corrupted.

**Background characteristics.** At study entry, medical history was assessed in a structured interview, and participants with neurological, psychiatric or cardiovascular diseases were excluded. Self-reported right-handedness of the study participants was verified using the Edinburgh Handedness Inventory<sup>34</sup> to assure that no left-handers were included into the study. Verbal IQ was estimated with a vocabulary test<sup>35</sup>. Both at T1 and T2, depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory<sup>36</sup>.

**Training intervention program.** Participants in the IG underwent a cardiovascular training program, supervised by a professional running school (Kölner Ausdauer- und Laufschnle<sup>®</sup>, KALS, Cologne, DE) and tailored to individual capabilities, based on the physical examinations. Participants were given specific instructions regarding duration and intensity of the training (i.e. time and heart rate range). The training sessions lasted ~90 minutes and were highly structured (warm-up, teaching for coordination and running technique, runner-specific muscle training, endurance-run training and a cool down period). The program comprised three phases: (1) an adaptation phase which focused on developing a perception of the running tempo, (2) a build-up phase in which endurance performance was maximized by increasing the duration of exercise, and (3) a stabilization phase in which the sustained running tempo and training intensity was optimized. Participants were advised to train three days per week. At least one session per week was executed in small groups under supervision and close monitoring of adherence, while the remaining sessions were performed on an individual basis. Adherence for these remaining sessions was regularly inquired by training instructors, and no relevant training omissions were reported. During the six months of the intervention, three seminars were offered to participants to maintain motivation and to give further guidance on training and nutrition. At the end of the intervention period all participants finished a half marathon (i.e. 21,097.5 m). In contrast, the CG participants were asked to maintain their normal sedentary lifestyle without regular exercise throughout the six-month observation period.

**Anthropometry and cardiovascular fitness.** Physical examinations were conducted before and after the intervention period in all IG and CG participants to establish their anthropometry and fitness status. Body weight and height were determined for calculation of body mass index (BMI), and resting heart rate was measured. Moreover, all participants underwent a graded exercise test on a cycle ergometer (Ergoline, Bitz, Germany). Testing started with an initial load of 25 W which was increased in 25 W steps every two minutes until volitional exhaustion. Electro-cardiogram activity and heart frequency were registered continuously throughout testing, and blood pressure was recorded every two minutes. Two measures of cardiovascular fitness were derived: Breath-by-breath analysis of oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) was assessed using an ergospirometer (ZAN, Oberthulba, DE) and averaged at 10 s intervals, to identify  $\text{VO}_{2\text{max}}$ . Additionally, prior to and during exercise, capillary whole blood samples (20  $\mu\text{l}$ , non-fasting state) were taken from the left hyperaemic earlobe and analysed for lactate concentration at the end of each 25 W stage, to derive BLC as an indicator for fitness adaptations reflecting moderate training. The samples were immediately placed in a haemolysing solution, and analysed in our Cologne laboratory (BIOSEN C-line; EKF, London, United Kingdom).

**Flanker task MRI paradigm.** Participants performed a modified version of the Eriksen Flanker Task during fMRI acquisition: The paradigm involved the visual presentation of four kinds of stimuli, each consisting of five arrows. Participants were instructed to indicate, using their right hand, as fast as possible whether the central arrow pointed right (middle finger button) or left (index finger button). The central stimulus pointed either in the same (congruent:  $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$  or  $\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow$ ) or in the opposite direction (incongruent:  $\rightarrow\rightarrow\leftarrow\rightarrow\rightarrow$  or  $\leftarrow\leftarrow\rightarrow\leftarrow\leftarrow$ ).

or  $\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow$ ) as the four surrounding flanker stimuli. Each trial began with a pre-cue presentation of the flanking stimuli ( $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$  or  $\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow$ ) alone for 100 ms to facilitate conflict induction<sup>37</sup>, followed by the proper flanker stimulus shown for 1000 ms, and a fixation cross baseline. To introduce additional temporal jitter, randomized inter-trial intervals were used (range 3000 to 8000 ms). Each of the four stimulus types was presented 50 times, resulting in a total of 200 events in pseudo-randomized order (total duration ~ 19 minutes). The task was visualized with the software Presentation<sup>®</sup> (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, USA). Stimuli were projected onto a display in the scanner room, visible through a mirror system mounted on the MRI head coil. Responses were recorded with an MRI-compatible button box (LUMItouch<sup>™</sup>, Photon Control Inc., Burnaby, CA). In each fMRI run 430 T2\*-weighted EPI volumes were acquired on a 3 T Philips Achieva system with an 8-channel sensitivity encoding (SENSE) head coil (Philips Medical Systems, Best, NL); TR = 2595 ms, TE = 35 ms, flip angle = 90°, SENSE factor = 2, ascending interleaved acquisition of 41 axial slices, slice thickness = 3.6 mm (no gap), FOV = 230 × 230 mm, reconstructed isotropic voxel size = 3.6 mm<sup>3</sup>. Slices were oriented parallel to an axial plane intersecting the genu and splenium of the corpus callosum using SmartExam, an automated planning procedure, to minimize between-session differences. Two T1-weighted 3D-MPRAGE datasets (TI = 1300 ms, TR = 7.7 ms, TE = 3.9 ms, flip angle = 15°) were acquired with a 1 mm<sup>3</sup> isotropic voxel resolution, realigned, and averaged for anatomical reference and spatial normalization.

**Data analysis. Cardiovascular fitness.** Fitness levels were assessed by deriving BLC and VO<sub>2</sub>max from the graded exercise tests. To provide a simple measure that expresses fitness-related shifts in BLC, we calculated the respective area under the curve (AUC). Lactate values of all participants displayed a mono-exponential characteristic between 50 and 125 W at T1 and T2 ( $y = c \times e^x$ , overall  $R^2 = 0.98 \pm 0.02$ ). Missing intermediate values were interpolated to the mono-exponential curve (four participants with one missing value each). We determined the AUC for every participant by applying a trapezoidal approximation method, Equation (1):

$$AUC_{50-125} = \Delta x/2 [f(50 W) + 2f(75 W) + f(100 W) + f(125 W)] \quad (1)$$

An improvement in cardiovascular fitness is typically expressed by a rightward shift of the BLC, indicating lower blood lactate concentration for a given work rate, which is reflected by a decrease in AUC<sub>50-125</sub>. To account for individual baseline differences, fitness change was expressed as relative percentage value at T2 as compared to T1, Equation (2):

$$\%dAUC_{50-125} = [(AUC_{50-125}T2 - AUC_{50-125}T1)/AUC_{50-125}T1] \times 100 \quad (2)$$

Note that *negative* values in %dAUC reflect *improvements* in fitness. To facilitate comparisons with previous studies (for example Colcombe *et al.* 2004)<sup>9</sup>, we computed a complementary %dVO<sub>2</sub>max score to operationalize training-induced changes in maximum oxygen uptake, Equation (3)

$$\%dVO_2 \max = [(VO_2 \max T2 - VO_2 \max T1)/VO_2 \max T1] \times 100 \quad (3)$$

Here, fitness *improvements* are reflected by *positive* values.

**Task behaviour.** In flanker paradigms, interference effects are typically inferred from prolonged RT or decreased accuracy (Accy) rates for central target stimuli with incongruent (as compared with congruent) flanker stimuli, with smaller increases of RT and smaller decreases of Accy rates, respectively, suggesting better interference resolution (and, hence, higher efficiency of ECF). Accordingly, we computed the Accy of indicating the correct direction of the central stimuli, and measured the reaction times (RT) of valid responses. The relative increase in average RT for incongruent as compared to congruent stimuli was calculated, using the following established<sup>9</sup> Equation (4)

$$\%DiffRT = [(RTinc - RTcon)/RTcon] \times 100 \quad (4)$$

In an analogous manner, we also calculated the relative difference in Accy for incongruent as compared to congruent events, Equation (5):

$$\%DiffAccy = [(Accyinc - Accycon)/Accycon] \times 100 \quad (5)$$

**Statistical analysis of background, fitness and behavioural variables.** Statistical analyses for background characteristics, anthropometric and fitness parameters as well as task behavioural data were performed using IBM SPSS Statistics Version 24<sup>®</sup> (Armonk, NY: IBM Corp). Variables examined at baseline only were compared using Student's t-test. Longitudinal data were analysed using a mixed ANOVA, with group (IG, CG) as between-subject factor and time (T1, T2) as within-subject factor. Post-hoc comparisons between conditions were conducted with Student's t-tests. Moreover, to test correlations between the individual amount of fitness gains in the IG and corresponding changes in task behaviour, Pearson correlations between the respective change scores were examined.

**Functional imaging analysis.** Our fMRI data were analysed with SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Preprocessing of the functional data included slice-time correction, realignment and unwarping, segmentation<sup>38</sup> of the coregistered anatomical scans to derive parameters for subsequent normalization, and smoothing with an 8 mm full width at half maximum Gaussian kernel. For the first-level analysis, a general linear model<sup>39</sup> was set up in an event-related design, with separate regressors for incongruent (inc) and congruent (con) stimuli followed by correct responses, and an additional nuisance regressor for errors and missing trials. The congruent and incongruent events were modelled by the

	T1	mean ±Standard deviation (SD)	T2	mean ±SD	Inference		Df	p	Effect size	
Age	IG	49.00 ±5.32			T1: IG v CG	t = -1.65	35	0.11	-0.56	
	CG	52.21 ±6.39								
IQ	IG	113.04 ±10.06			T1: IG v CG	t = 1.51	35	0.14	0.51	
	CG	107.43 ±12.39								
BDI	IG	2.09 ±2.84	IG	1.30 ±1.92	T1: IG v CG	t = 0.98	35	0.34	0.33	
					T2: IG v CG	t = 1.83	35	0.08	0.62	
	CG	3.14 ±3.72	CG	2.79 ±3.02	IG: T1 v T2	t = -2.05	22	0.05	-0.43	
					CG: T1 v T2	t = -0.75	13	0.47	-0.20	
						Time:	F = 3.44	1,35	0.07	0.09
						Group:	F = 1.97	1,35	0.17	0.05
					Interaction	F = 0.48	1,35	0.49	0.01	

**Table 1.** Background characteristics: ANOVAs for repeated measures (interaction factors: group, time) and t-tests. Significance level is set to  $p < 0.05$ . For exploratory post hoc t-tests of ANOVA results, significance levels were Bonferroni corrected and changed to  $p < 0.0125$ . Applied measures for effect sizes: t-tests: Cohen's d; ANOVA: Partial  $\eta^2$ . Parameters: Age, estimated Intelligence quotient (IQ), Beck Depression Inventory (BDI).

flanker stimulus onsets, while each event duration was specified using the respective RT. Time series were convolved with the canonical hemodynamic response function (HRF). As additional nuisance variables, we included time and dispersion derivatives of the HRF, six motion parameters (rigid body translations and rotations) and an additional time course of the average signal from the white matter to the design matrix. This latter parameter was obtained by applying the white matter segmentation of each participant (value of probability threshold at 0.99), and reading out the mean signal time course within the white matter volume from the realigned and normalized functional images, using the *MarsBar* toolbox<sup>40,41</sup>. At first level, we calculated the interference contrast ( $inc > con$ ) for T1 and T2, and included the contrast images in second-level group analyses in a repeated-measures flexible factorial design, with time (T1, T2) as a within-subject factor and group (IG, CG) and subject as between-subject factors<sup>42</sup>. Here, the group  $\times$  time interaction contrast indicates differential activation changes from T1 to T2 between the study groups and, hence, exercise training effects on task-related brain activity. To explore linear associations between the individual extent of fitness-related gains and brain activation changes in the IG, regression analyses were performed, with the differential congruency contrast [( $inc > con$  T1) vs. ( $inc > con$  T2)] as the dependent variable, and  $\%dAUC_{50-125}$  and  $\%VO_{2max}$ , respectively, as predictor variables. Clusters were considered significant at  $p = 0.05$  FWEc (cluster-level corrected), with a voxel-wise threshold of  $p < 0.001$  uncorrected. Coordinates are reported in MNI (Montreal Neurological Institute) space. Anatomical locations in functional activation maps were determined using AAL<sup>43</sup>, as provided by the WFU Pick Atlas<sup>44</sup>. The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Results

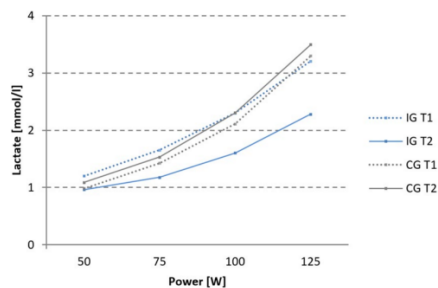
**Background characteristics.** Group comparisons for background characteristics are summarized in Table 1. There were no significant between-group differences for age ( $t = -1.65$ ,  $p = 0.11$ ) and baseline IQ ( $t = 1.51$ ,  $p = 0.14$ ). Moreover there was no main effect of group ( $F(1, 35) = 1.97$ ,  $p = 0.17$ ) or time ( $F(1, 35) = 3.44$ ,  $p = 0.07$ ), nor a significant group  $\times$  time interaction ( $F(1, 35) = 0.48$ ,  $p = 0.49$ ) for the BDI depression scores. Background characteristics of participants that dropped out or had incomplete datasets were not statistically different from those who were finally analysed ( $p$  values  $> 0.1$ ).

**Anthropometry and cardiovascular fitness.** There was no significant main effect of group ( $F(1,35) = 0.06$ ,  $p = 0.81$ ) but a significant main effect of time ( $F(1,35) = 7.28$ ,  $p = 0.011$ ), and a significant group  $\times$  time interaction  $F(1,35) = 27.07$ ,  $p < 0.001$  for BMI. Moreover, there was a significant main effect of group ( $F(1,35) = 6.34$ ,  $p = 0.017$ ) and time ( $F(1,35) = 20.77$ ,  $p < 0.001$ ), and a significant group  $\times$  time interaction  $F(1,35) = 12.7$ ,  $p = 0.001$  for resting heart rate. Post-hoc t-tests indicate that these interactions were driven by a BMI and resting heart rate reduction for the IG only (see Table 2).

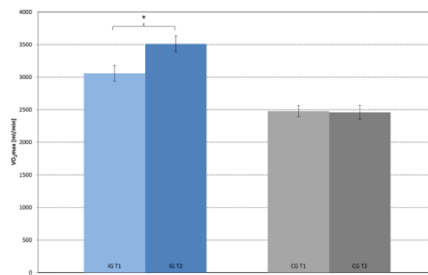
Complete exercise physiological data were available for all 23 IG, and 11 CG participants. As a result, group comparisons had to be restricted to reduced CG samples for these variables. Lactate at rest was not significantly different between the two groups or time points. There was no significant main effect of group ( $F(1,32) = 0.30$ ,  $p = 0.59$ ) or time ( $F(1, 32) = 2.09$ ,  $p = 0.158$ ), yet a significant group  $\times$  time interaction  $F(1, 32) = 23.51$ ,  $p < 0.001$  for BLC  $AUC_{50-125}$ . There was a significant main effect of group ( $F(1,32) = 7.97$ ,  $p = 0.008$ ) but not of time ( $F(1,32) = 3.84$ ,  $p = 0.069$ ) for  $VO_{2max}$ . The main effect of group was qualified by a significant group  $\times$  time interaction  $F(1,32) = 7.04$ ,  $p = 0.012$ . Post-hoc comparisons indicate that the IG showed a positive change in both fitness parameters with a significant decrease of  $AUC_{50-125}$  (Fig. 2) and increase of  $VO_{2max}$  (Fig. 3), yet without a significant correlation between these changes ( $r = -0.076$ ,  $p = 0.730$ ). Meanwhile, there was no significant change for  $AUC_{50-125}$  (Fig. 2) or  $VO_{2max}$  in the CG (Fig. 3).

	T1	Mean ±SD	T2	mean ±SD	Inference		Df	p	Effect size	
BLC AUC <sub>50-125</sub>	IG	183.06 ±68.41	IG	132.96 ±52.72	T1: IG v CG	t = -1.72	31.85	0.095	-0.63	
					T2: IG v CG	t = 3.64	32	0.001	1.33	
	CG	154.12 ±29.58	CG	181.22 ±24.65	IG: T1 v T2	t = -5.11	22	<0.001	-1.07	
					CG: T1 v T2	t = 2.63	10	0.025	0.79	
						group	F = 0.30	1, 32	0.589	0.01
						time	F = 2.09	1, 32	0.158	0.06
					interaction	F = 23.51	1, 32	<0.001	0.42	
VO <sub>2</sub> max	IG	3058.61 ±587.43	IG	3510.97 ±582.70	T1: IG v CG	t = -3.88	31.94	<0.001	-1.42	
					T2: IG v CG	t = -5.50	32	<0.001	-2.01	
	CG	2477.35 ±286.37	CG	2458.91 ±354.57	IG: T1 v T2	t = 4.96	22	<0.001	1.03	
					CG: T1 v T2	t = -0.30	10	0.771	-0.09	
						group	F = 7.97	1, 32	0.008	0.20
						time	F = 3.84	1, 32	0.069	0.10
					interaction	F = 7.04	1, 32	0.012	0.18	
BMI	IG	27.15 ±2.81	IG	26.16 ±2.71	T1: IG v CG	t = -0.91	35	0.369	-0.31	
					T2: IG v CG	t = 0.43	35	0.668	0.15	
	CG	26.26 ±3.05	CG	26.57 ±3.03	IG: T1 v T2	t = -5.90	22	<0.001	-1.23	
					CG: T1 v T2	t = 1.92	13	0.077	0.51	
						group	F = 0.06	1, 35	0.805	0.002
						time	F = 7.30	1, 35	0.011	0.78
					interaction	F = 27.07	1, 35	<0.001	0.44	
heart rate at rest	IG	76.57 ±9.96	IG	64.26 ±8.00	T1: IG v CG	t = 0.48	35	0.636	0.16	
					T2: IG v CG	t = 3.95	35	<0.001	1.34	
	CG	78.07 ±8.04	CG	76.57 ±10.93	IG: T1 v T2	t = -6.93	22	<0.001	-1.45	
					CG: T1 v T2	t = -0.58	13	0.569	-0.16	
						group	F = 6.34	1, 35	0.017	0.14
						time	F = 20.77	1, 35	<0.001	0.34
					interaction	F = 12.72	1, 35	0.001	0.27	
lactate at rest	IG	1.02 ±0.40	IG	0.94 ±0.33	T1: IG v CG	t = -1.35	32	0.185	-0.50	
					T2: IG v CG	t = 0.47	32	0.640	0.17	
	CG	0.84 ±0.20	CG	1.00 ±0.24	IG: T1 v T2	t = -0.91	22	0.371	-0.19	
					CG: T1 v T2	t = 2.52	10	0.030	0.76	
						group	F = 0.34	1, 32	0.562	0.01
						time	F = 0.43	1, 32	0.515	0.01
					interaction	F = 3.37	1, 32	0.076	0.10	

**Table 2.** Anthropometry and cardiovascular fitness: ANOVAs for repeated measures (interaction factors: group, time) and t-tests. Significance level is set to  $p < 0.05$ . For exploratory t-tests, significance levels were Bonferroni corrected and changed to  $p < 0.0125$ . Applied measures for effect sizes: t-tests: Cohen's d; ANOVA: Partial  $\eta^2$ . Parameters: AUC<sub>50-125</sub> [(mmol/l)\*W] (CG n = 11), VO<sub>2</sub>max [ml/min] (CG n = 11), BMI [kg/m<sup>2</sup>], heart rate at rest [min<sup>-1</sup>].



**Figure 2.** Blood lactate profile curves: BLC for IG (n = 23) and CG (n = 11) at T1 and T2 (50–125 W, group mean values).



**Figure 3.** Maximal oxygen uptake: IG (n = 23) and CG (n = 11): VO<sub>2</sub>max-values at T1 and T2. Group mean values and standard errors.

	T1	Mean ±SD	T2	Mean ±SD	Inference	Df	p	Effect size		
%DiffAccy [(inc-con)/con] × 100	IG	-1.57 ±2.47	IG	-1.48 ±1.99	T1: IG v CG T2: IG v CG	t = 2.12 t = 0.15	35 35	0.042 0.880	0.72 0.05	
	CG	0.10 ±2.08	CG	-1.37 ±2.45	IG: T1 v T2 CG: T1 v T2	t = 0.16 t = -1.50	22 13	0.877 0.158	0.03 -0.40	
						group	F = 2.55	1, 35	0.120	0.68
						time	F = 1.78	1, 35	0.190	0.05
						interaction	F = 2.25	1, 35	0.142	0.06
%DiffRT [(inc-con)/con] × 100	IG	17.34 ±6.49	IG	14.66 ±4.36	T1: IG v CG T2: IG v CG	t = 0.84 t = 1.68	35 35	0.408 0.101	0.28 0.57	
	CG	19.28 ±7.37	CG	17.38 ±5.40	IG: T1 v T2 CG: T1 v T2	t = -2.48 t = -1.49	22 13	0.021 0.161	-0.52 -0.40	
						group	F = 1.67	1, 35	0.205	0.05
						time	F = 7.20	1, 35	0.011	0.17
						interaction	F = 0.21	1, 35	0.650	0.01

**Table 3.** Flanker task: Accuracy and reaction times. ANOVAs for repeated measures (interaction factors: group, time) and t-tests. Significance level is set to  $p < 0.05$ . For exploratory t-tests, significance levels were Bonferroni corrected and changed to  $p < 0.0125$ . Applied measures for effect sizes: t-tests: Cohen's d; ANOVA: Partial  $\eta^2$ . Parameters: %DiffAccy [%], %DiffRT [%].

**Behavioural performance.** Considering the behavioural interference scores (i.e. the relative increase of RT and decrease of Accy for incongruent as compared to congruent stimuli, see Table 3), there was no significant main effect of group ( $F(1, 35) = 2.55, p = 0.120$ ) or time ( $F(1, 35) = 1.78, p = 0.190$ ), and no significant group  $\times$  time interaction ( $F(1, 35) = 2.25, p = 0.142$ ) for %DiffAccy. Moreover, there was no significant main effect of group ( $F(1, 35) = 1.66, p = 0.205$ ) and again no significant group  $\times$  time interaction ( $F(1, 35) = 0.21, p = 0.650$ ) for %DiffRT, but a significant effect for time ( $F(1, 35) = 7.20, p = 0.011$ ). In the IG, there were no significant correlations for relative changes of  $AUC_{50-125}$  with %DiffRT (Pearsons  $r = 0.061, p = 0.781$ ) or with %DiffAccy ( $r = 0.244, p = 0.261$ ). In a similar manner, for relative changes of VO<sub>2</sub>max, there were neither a significant correlation with %DiffRT ( $r = 0.075, p = 0.734$ ) nor with %DiffAccy ( $r = 0.273, p = 0.207$ ).

**Imaging.** An ANOVA for the interference contrast, i.e. (inc > con T1)  $\times$  (inc > con T2), for IG (n = 23) vs CG (n = 14) showed no significant FWEc-corrected results for the main effects of group, time, or group  $\times$  time interaction. However, using %dAUC<sub>50-125</sub> as predictor variable (and age, estimated IQ and change in BDI as covariates) in a regression analysis within the IG, significant associations with brain activation changes were obtained in right middle frontal gyrus, left inferior frontal gyrus, left middle frontal gyrus, left Insula and right inferior frontal gyrus (see Table 4 and Fig. 4). These results indicate that those IG participants with stronger fitness increases, as expressed by more negative %dAUC<sub>50-125</sub> values, showed stronger activation increases over time in the aforementioned areas. In the respective regression analysis using VO<sub>2</sub>max as a predictor variable, no significant clusters emerged.

## Discussion

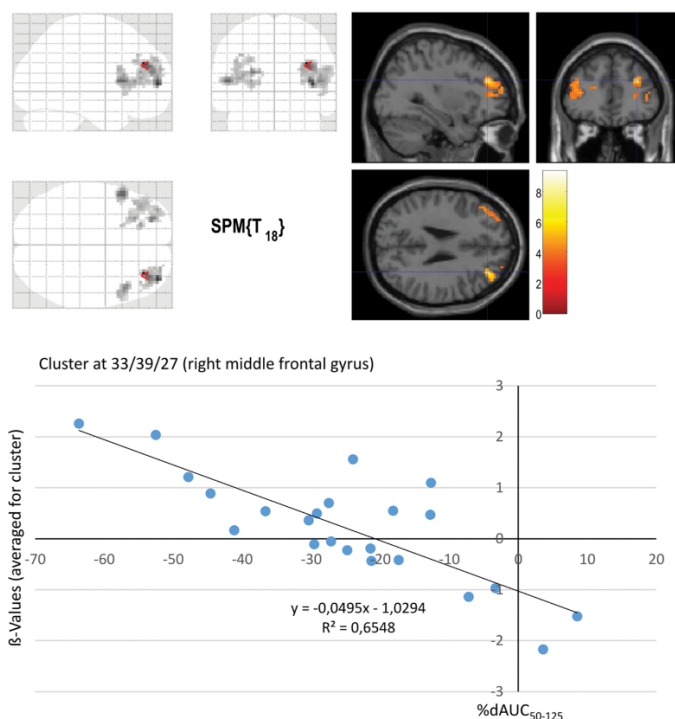
We investigated the impact of a six-month exercise training intervention on flanker task performance in a middle-aged cohort of sedentary males. To assess fitness improvements, we investigated not only VO<sub>2</sub>max as a traditional parameter of maximum performance but also measured changes in BLC, which we expected to account better for the specific physiological changes related to our moderate intensity training. While the IG as a whole

Brain regions	cluster Size	z-score (cluster peak)	MNI-coordinates cluster peak		
			X	Y	Z
Right middle frontal gyrus	185*	5.57	33	39	27
Right middle frontal gyrus		5.08	39	54	6
Right middle frontal gyrus		3.95	27	57	21
Left inferior frontal gyrus, pars opercularis	57*	4.65	-51	18	9
Left middle frontal gyrus	239*	4.42	-24	48	18
Left Insula		4.15	-27	30	9
Left Insula		4.02	-21	36	18
Right Precuneus	34	4.35	9	-69	51
Right inferior frontal gyrus, pars opercularis	106*	4.34	48	18	9
Right inferior frontal gyrus, pars opercularis		3.88	54	12	21
Right inferior frontal gyrus, pars opercularis		3.59	48	18	-6
Left superior temporal gyrus	10	4.11	-66	-36	9
Left middle temporal gyrus		3.31	-57	-33	3
Left Precuneus	21	4.03	-12	-63	54
Right middle occipital gyrus	21	3.99	30	-96	3
Right inferior occipital cortex		3.53	36	-87	-12
Left supramarginal gyrus	24	3.97	-54	-48	27
Left supramarginal gyrus		3.71	-57	-42	33
Right inferior temporal gyrus	15	3.95	57	-54	-6
Right superior occipital gyrus	41	3.92	24	-75	45
Right angular gyrus		3.71	33	-69	45
Right middle occipital gyrus		3.38	33	-75	36
	16	3.85	30	21	9
	16	3.76	-24	-51	-33
Left lobule VI of cerebellar hemisphere		3.65	-24	-60	-33
Right middle occipital gyrus	20	3.58	39	-84	18
Right middle occipital gyrus		3.52	45	-78	18
Right middle occipital gyrus		3.43	45	-78	3
Left crus I of cerebellar hemisphere	8	3.55	-39	-54	-39
Left middle occipital gyrus	5	3.55	-27	-90	-3
Left inferior frontal gyrus, pars triangularis	10	3.47	-51	39	-3
Left inferior frontal gyrus, pars triangularis		3.28	-45	33	-3

**Table 4.** Imaging findings Regression %dAUC<sub>50-125</sub>. IG: Negative correlation: [%dAUC<sub>50-125</sub>] × [(inc > con T1) < (inc > con T2)]. p = 0.001. Results are shown for clusters comprising at least five voxels. Marked\* clusters survive FWEc = 0.05, threshold = 57 voxels.

showed no significant behavioural and neuroimaging differences compared to a passive CG, regression analyses within the IG suggested that brain activation changes were positively correlated with the extent of individual training-related fitness gains. Critically, significant associations were observed for BLC, but not for VO<sub>2</sub>max, and were concentrated in bilateral frontal regions, consistent with (and extending) findings of exercise-related fMRI studies using ECF paradigms in children and older adults. Our data suggest that our BLC-based measure is more sensitive than maximum oxygen uptake in detecting brain activation changes related to fitness gains after moderate exercise training. In the following, we will discuss our results point by point in further detail.

Based on previous fMRI publications examining exercise interventions on ECF<sup>9,45</sup>, we expected training-related changes in neuronal activity for incongruent relative to congruent flanker stimuli in fronto-cingulo-parietal networks, which are frequently implicated in executive functions in general<sup>46</sup>. The IG as a whole showed no significant activation changes in comparison to a passive CG, although we cannot exclude that subtle group by time interactions existed, which remained undetected due to a limited final sample size and hence, statistical power. However, we found evidence for our assumption that the amount of individual training-induced fitness gains (as measured by AUC<sub>50-125</sub>) in the IG was related to activation changes in some aspects of these brain networks in a linear manner. Previous fMRI studies using ECF-related tasks have already reported cross-sectional linear associations between fitness status and brain activation levels<sup>47,48</sup>, but to the best of our knowledge, our findings are novel in that they link training-induced fitness improvements with ECF-related brain activation changes. Although correlative, this observation strengthens the idea that physical training interventions may influence ECF-related brain functions via improvements in CRF, and there are signs that shifts in BLC are better reflecting these improvements, as do changes in VO<sub>2</sub>max<sup>49</sup>. Nonetheless, our blood lactate-based measure suffers from similar inferential limitations. Both parameters are primarily determined by peripheral (especially: muscle) physiology, and there is no compelling reason to assume that there is a one-by-one correspondence of adaptations on the brain level (as already pointed out by Dustman<sup>30</sup> regarding VO<sub>2</sub>max). Our measure only provides a



**Figure 4.** Imaging: regression %dAUC<sub>50-125</sub>; IG (n = 23): Negative correlation: [%dAUC<sub>50-125</sub>] × [(inc > con T1) < (inc > con T2)], p = 0.001, clusters surviving FWEc-correction at 0.05, threshold = 57 voxels. Crosshairs in global maximum (right middle frontal gyrus).

proxy for underlying physiological adaptations that are supposed to trigger neuro-humeral mechanisms on the brain level, which ultimately induce functional plasticity. These mediating processes still need to be elucidated, although there are preliminary clues for a modulatory influence of lactate in the brain: Most notably, it was suggested that lactate-related signalling mechanisms could influence the secretion of brain derived neurotrophic factor (BDNF)<sup>51,52</sup>, which is likely involved in the positive effects of physical exercise on brain and cognitive function<sup>5</sup>. Therefore, it can be speculated that training-induced adaptations of brain lactate signalling may also modulate this plasticity-related mechanism, and have a distal effect on brain activity during cognitive (e.g. ECF) tasks, although further research is necessary to corroborate this idea.

The relevant brain regions show partial overlap with previous cross-sectional and interventional exercise studies using flanker tasks or similar ECF paradigms. We observed linear associations with AUC<sub>50-125</sub> in bilateral MFG and IFG regions, which is in line with findings in several exercise-related investigations showing training-related activation changes in bilateral<sup>45,47</sup> or right frontal areas<sup>9,48</sup>. Furthermore, we found linear associations with training-related activation changes in the left anterior insula, an area which has also been connected to ECF processing<sup>53-55</sup>. Some studies have additionally reported fitness-related differences in ACC activation<sup>9,10,12,45,48</sup>. In contrast, we found no significant group differences or linear associations with individual fitness gains in this region, not even at a liberal statistical threshold of  $p < 0.001$  uncorrected.

It should be noted that abovementioned results are not in line with all parts of the existing literature. While our findings suggest *increased* recruitment of frontal regions with improved fitness<sup>9</sup>, some studies reported *lower* frontal activation in 'fitter' participants, both in cross-sectional<sup>156,57</sup> and interventional<sup>10,11</sup> studies, suggesting higher neural efficiency during task processing. For the ACC, both fitness-related increases<sup>12,45,48</sup> and decreases<sup>9,10</sup> of task-related brain activations have been reported, while in our study no change was observed. These mixed findings cannot easily be explained by obvious differences in study design (i.e. observational versus interventional studies) or age range (i.e. varying effects of physical exercise in different developmental stages). However, we also cannot discard that differences in task design might indeed play a role, e.g. by implicitly triggering different task processing strategies. Actually, there is some evidence that the physical fitness level is differentially related to performance in paradigms emphasizing proactive vs reactive control strategies<sup>58,59</sup>. As yet, the specific interrelations between exercise and neural correlates of ECFs are not entirely understood and, thus, require further investigation.



We did not find any significant exercise-related group effects in task performance, neither regarding RT nor Accy. While cross-sectional studies reported differences between high fit and low fit participants<sup>9</sup>, exercise-related interaction effects for reaction time differences between congruent and incongruent trials over time were not described<sup>9,45</sup>. For Accy, a previous study showed that a group of higher fit participants were able to maintain their Accy rates over time, while a group of lower fit participants did not<sup>45</sup>. The absence of significant behavioural interaction effects in our study may have several reasons. One explanation might be that existing behavioural effects are small, and could not be reliably detected due to the comparably small and uneven sample size<sup>60</sup>. In general, a recent meta-analysis<sup>61</sup> suggested that the effect sizes of cardiovascular exercise on ECF are subtler than initially assumed<sup>1</sup>. In principle, effect sizes for pre-post changes of RT (Table 3) suggest at least a medium reduction of interference scores in the IG ( $d > 0.5$ ), however, a small effect size was also observed in the CG ( $d > 0.2$ ). As also indicated by the significant main effect of time in the corresponding ANOVA, we cannot discard the influence of mere repetition effects. Another possibility could be that the intensity (moderate) and duration (six months) of our exercise training was not sufficient to elicit clear behavioural effects, at least in this late middle-aged population where age-related decay of brain functions is only beginning.

As expected, our moderate-intensity physical exercise intervention was successful in increasing cardiovascular fitness of the intervention group, while no significant changes were observed in the passive control group, for both  $\text{VO}_2\text{max}$  and  $\text{AUC}_{50-125}$ , although it needs to be acknowledged that only a reduced CG sample was available for these group analyses. On the other hand, we have only detected significant correlations of brain activations during flanker task performance with changes in  $\text{AUC}_{50-125}$ , but not in  $\text{VO}_2\text{max}$ . Another study also failed to find such a correlation with  $\text{VO}_2\text{peak}$ <sup>12</sup>. This may indicate that BLC shifts can better capture training-related changes, at least for moderate exercise regimen. The  $\text{AUC}_{50-125}$  value is easy to compute from the mono-exponential increase of the BLC. The first part of the curve (0–50 W) was neglected as we had no specific interest in the initial plateau or even negative dip of lactate concentration, typically observed at exercise onset from rest, but rather focused upon the subsequent increase. A key advantage of BLC is that it is less dependent on the ability (or motivation) of participants to reach their physiologically possible performance maximum, as the information is derived from shifts over a wider range of exercise intensities. This is crucial for the assessment of untrained participants who are not familiar with exercising at maximum capacity. Additional investigations are needed to further compare different fitness parameters and their utility in neuroimaging studies.

While we compared our IG with a passive control group, other studies have emphasized the importance of incorporating an active control condition such as 'stretching and toning'<sup>9</sup> or 'stretching and coordination' training<sup>62</sup>. It must be acknowledged that these training regimes may also influence executive control processing<sup>10</sup>, and may therefore mask existing effects of aerobic exercise when used as a control condition. Another important point to be considered in this context is that active control conditions are indeed suitable for controlling social interaction effects, however, allocation to a less demanding control condition like 'stretching and toning' may influence participants' behaviour to independently modify lifestyle habits towards increased physical activity<sup>22,63</sup>, potentially biasing study outcomes. The latter problem would also apply to a waiting control group design<sup>11,64</sup>, i.e. asking control participants to delay their intention to train for another six months.

Moreover, group allocation was not randomized, and we acknowledge this as a major limitation of this study. Indeed, it is generally advisable to employ randomized study designs, e.g. by randomly attributing volunteers to either exercise or stretching and toning control groups<sup>1,9</sup>. Such randomized allocation allows controlling for potential self-selection bias and for social interactions among participants, as well as between participants and instructors.

Nevertheless, it should be stressed that the abovementioned shortcomings do not invalidate our main findings, as they were actually not based on between-group differences, but on direct associations between individual training-induced fitness gains and brain activation changes within the IG. While this does not preclude that the observed associations were actually mediated by confounding changes in uncontrolled background variables, the present findings justify further research into dose-dependent influences of fitness training on executive functions and their neural substrates.

Our study cannot explain the inter-individual differences in training outcomes for the IG participants. There was no complete monitoring of individual training adherence and training intensity, which would be the most evident reason for the variable outcomes. Actually, some intervention studies report dose-response relationships between attendance rates and improvements in behavioural and neurophysiological indices of executive function<sup>64</sup>. Future investigations are recommended to monitor training participation more closely, for example by using modern tracking devices<sup>65</sup>. Furthermore, it is recommended to control for background activity<sup>63</sup> and to investigate other important factors such as genetics<sup>14,66,67</sup> and nutrition<sup>68</sup>. Finally, as this study only included male participants, the influence of possible sex specific differences needs to be investigated. The inclusion of male-only participants was due to overarching study design priorities that were not related to the Flanker task itself. We cannot exclude that training effects for female participants would have been different. Actually, there is evidence that female participants show larger cognitive improvements than males<sup>1,69</sup>.

In conclusion, our data support the idea that training-induced plasticity of ECF-related brain activity can also be observed in late middle adulthood, while suggesting that this functional plasticity will depend on training-induced individual fitness gains. For moderate intensity training programs, which do not primarily aim to improve maximal oxygen uptake, BLC may provide a more sensitive marker for the underlying fitness changes than  $\text{VO}_2\text{max}$ .

## References

- Colcombe, S. & Kramer, A. F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* **14**(2), 125–130 (2003).
- Guiney, H. & Machado, L. Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychon Bull Rev* **20**(1), 73–86 (2013).
- Stroop, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* **18**(6), 643–662 (1935).

4. Eriksen, B. A. & Eriksen, C. W. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* **16**(1), 143–149 (1974).
5. Duzel, E., van Praag, H. & Sendtner, M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain: a journal of neurology* **139**, 662–673 (2016).
6. Erickson, K. I., Hillman, C. H. & Kramer, A. F. Physical activity, brain, and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences* **4**, 27–32 (2015).
7. Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P. & Garcia-Barrera, M. A. An empirical comparison of the therapeutic benefits of physical exercise and cognitive training on the executive functions of older adults: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychology* **28**, 829–845 (2014).
8. Smith, P. J. *et al.* Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine* **72**, 239–252 (2010).
9. Colcombe, S. J. *et al.* Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 3316–3321 (2004).
10. Voelcker-Rehage, C., Godde, B. & Staudinger, U. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front Hum Neurosci* **5**, 26 (2011).
11. Chaddock-Heyman, L. *et al.* The effects of physical activity on functional MRI activation associated with cognitive control in children: a randomized controlled intervention. *Front Hum Neurosci* **7**, 72 (2013).
12. Krafft, C. E. *et al.* An 8-month randomized controlled exercise trial alters brain activation during cognitive tasks in overweight children. *Obesity (Silver Spring)* **22**, 232–242 (2014).
13. Themanson, J. R., Pontifex, M. B. & Hillman, C. H. Fitness and action monitoring: evidence for improved cognitive flexibility in young adults. *Neuroscience* **157**, 319–328 (2008).
14. Stroth, S. *et al.* Impact of aerobic exercise training on cognitive functions and affect associated to the COMT polymorphism in young adults. *Neurobiology of learning and memory* **94**, 364–372 (2010).
15. Perez, L., Padilla, C., Parmentier, Fabrice, B. R. & Andres, P. The effects of chronic exercise on attentional networks. *PLoS One* **9**, e101478 (2014).
16. Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I. & Kramer, A. F. Physical activity and cognitive vitality. *Annual review of psychology* **66**, 769–797 (2015).
17. Chang, M. *et al.* The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults. AGES–Reykjavik Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* **65**, 1369–1374 (2010).
18. Zhu, N. *et al.* Cardiorespiratory fitness and cognitive function in middle age: the CARDIA study. *Neurology* **82**, 1339–1346 (2014).
19. Colcombe, S. J. *et al.* Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61**, 1166–1170 (2006).
20. Voss, M. W. *et al.* The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp* **34**, 2972–2985 (2013).
21. Erickson, K. I. *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 3017–3022 (2011).
22. Maass, A. *et al.* Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry* **20**, 585–593 (2015).
23. Kleemeyer, M. M. *et al.* Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults. *NeuroImage* **131**, 155–161 (2016).
24. Voss, M. W. *et al.* Functional connectivity: a source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition? *Neuropsychologia* **48**, 1394–1406 (2010).
25. Sjodin, B. & Svedenhag, J. Applied physiology of marathon running. *Sports Med* **2**, 83–99 (1985).
26. Bosquet, L., Leger, L. & Legros, P. Methods to determine aerobic endurance. *Sports Med* **32**, 675–700 (2002).
27. Jones, A. The Physiology of the World Record Holder for the Women's Marathon. *International Journal of Sports Science and Coaching* **1**, 101–116 (2006).
28. Londeree, B. R. The use of laboratory test results with long distance runners. *Sports Med* **3**, 201–213 (1986).
29. Joyner, M. J. & Coyle, E. F. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol* **586**, 35–44 (2008).
30. Saunders, P. U., Pyne, D. B., Telford, R. D. & Hawley, J. A. Factors affecting running economy in trained distance runners. *Sports Med* **34**, 465–485 (2004).
31. Astrand, P. & Rodahl, K. *Textbook of Work Physiology* (McGraw Hill, New York, 1986).
32. Heil, D. P. Body mass scaling of peak oxygen uptake in 20- to 79-yr-old adults. *Med Sci Sports Exerc* **29**, 1602–1608 (1997).
33. Haskell, W. L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 1423–1434 (2007).
34. Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113 (1971).
35. Schmidt, K.-H. & Metzler, P. *Wortschatztest* (Beltz Test GmbH, Weinheim, 1992).
36. Hautzinger, M. The Beck Depression Inventory in clinical practice. *Nervenarzt* **62**, 689–696 (1991).
37. Nieuwenhuis, S. *et al.* Accounting for sequential trial effects in the flanker task: conflict adaptation or associative priming? *Mem Cognit* **34**, 1260–1272 (2006).
38. Ashburner, J. & Friston, K. J. Unified segmentation. *NeuroImage* **26**, 839–851 (2005).
39. Friston, K. J. *et al.* Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage* **2**, 45–53 (1995).
40. Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. & Poline, J.-B.P. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract]. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2–6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage* **16** (2), abstract 497 (2002).
41. Martin, J. A., Karnath, H.-O. & Himmelbach, M. Revisiting the cortical system for peripheral reaching at the parieto-occipital junction. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* **64**, 363–379 (2015).
42. Gläscher, J. & Gitelman, D. Contrast weights in flexible factorial design with multiple groups of subjects. *JISCM@il* <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=spm;bbc7faf8.0805> (2008).
43. Tzourio-Mazoyer, N. *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* **15**, 273–289 (2002).
44. Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A. & Burdette, J. H. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* **19**, 1233–1239 (2003).
45. Chaddock, L. *et al.* A functional MRI investigation of the association between childhood aerobic fitness and neurocognitive control. *Biol Psychol* **89**, 260–268 (2012).
46. Niendam, T. A. *et al.* Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci* **12**, 241–268 (2012).
47. Prakash, R. *et al.* Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. *Front Hum Neurosci* **4**, 229 (2011).
48. Wong, C. N. *et al.* Brain activation during dual-task processing is associated with cardiorespiratory fitness and performance in older adults. *Frontiers in aging neuroscience* **7**, 154 (2015).
49. Vollaard, N. B. J. *et al.* Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol (1985)* **106**, 1479–1486 (2009).
50. Dustman, R. E. *et al.* Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurol Aging* **5**, 35–42 (1984).

51. Bergersen, L. H. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **35**, 176–185 (2015).
52. Proia, P., Di Liegro, C. M., Schiera, G., Fricano, A. & Di Liegro, I. Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences* **17**, 1450 (2016).
53. Ullsperger, M. & von Cramon, D. Y. Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *NeuroImage* **14**, 1387–1401 (2001).
54. Yücel, M. *et al.* Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* **64**, 946–955 (2007).
55. Fitzgerald, K. D. *et al.* Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* **57**, 287–294 (2005).
56. Voss, M. W. *et al.* Aerobic fitness is associated with greater efficiency of the network underlying cognitive control in preadolescent children. *Neuroscience* **199**, 166–176 (2011).
57. Voelcker-Rehage, C., Godde, B. & Staudinger, U. Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. *Eur J Neurosci* **31**, 167–176 (2010).
58. Braver, T. S. The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in cognitive sciences* **16**, 106–113 (2012).
59. Kamijo, K. & Masaki, H. Fitness and ERP Indices of Cognitive Control Mode during Task Preparation in Preadolescent Children. *Frontiers in human neuroscience* **10**, 441 (2016).
60. Legault, C. *et al.* Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes. The Seniors Health and Activity Research Program Pilot (SHARP-P) Study, a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* **11**, 27 (2011).
61. Young, J., Angevaren, M., Rusted, J. & Tabet, N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews* **4**, CD005381 (2015).
62. Hotting, K. *et al.* Differential cognitive effects of cycling versus stretching/coordination training in middle-aged adults. *Health Psychol* **31**, 145–155 (2012).
63. Ruscheweyh, R. *et al.* Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol. Aging* **32**, 1304–1319 (2011).
64. Hillman, C. H. *et al.* Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics* **134**, 71 (2014).
65. Burzynska, A. Z. *et al.* Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS one* **9**, e107413 (2014).
66. Erickson, K. I. *et al.* The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychological science* **24**, 1770–1779 (2013).
67. Voelcker-Rehage, C., Jeltsch, A., Godde, B., Becker, S. & Staudinger, U. M. COMT gene polymorphisms, cognitive performance, and physical fitness in older adults. *Psychology of Sport and Exercise* **20**, 20–28 (2015).
68. Leckie, R. L. *et al.* Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. *Neuropsychologia* **59**, 103–111 (2014).
69. Barha, C. K. *et al.* Sex Difference in Aerobic Exercise Efficacy to Improve Cognition in Older Adults with Vascular Cognitive Impairment. Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* **60**, 1397–1410 (2017).

### Acknowledgements

We would like to acknowledge the help of Ahmed Othman in volunteer recruitment, which was part of his M.D. thesis focusing on the effects of exercise training on pain processing, a study that will be published elsewhere.

### Author Contributions

M.C.P. contributed substantially to acquisition, analysis and interpretation of the data, wrote the main manuscript text and prepared the figures and tables. M.D., L.S., S.R.V., H.U.K., H.H.S., H.K.S. and H.B. made substantial contributions to conception and design of the study. M.D., L.S., S.R.V., H.U.K., H.H.S., H.K.S. and H.B. contributed to acquisition of the data. M.D., L.S., J.A.M. and H.B. contributed substantially to data interpretation. M.D., L.S., J.A.M. and H.B. participated in drafting of the article. All authors revised the text critically for important intellectual content and gave final approval of the version to be published.

### Additional Information

**Competing Interests:** The authors declare no competing interests.

**Publisher's note:** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

### **3. Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Henning Boecker für die Überlassung des interessanten Themas, die Gelegenheit zu dieser Publikationsdissertation und die intensive inhaltliche Betreuung im Rahmen der gesamten Promotionszeit. Auch danke ich Herrn Professor Hans Schild, Herrn Doktor Jason Martin und dem Team der Sporthochschule Köln um Herrn Doktor Helge Knigge und Frau Doktor Sandra Rojas Vega unter der Leitung von Herrn Professor Heiko Strüder für die intensive Zusammenarbeit und das Durchhaltevermögen im Zusammenhang mit der wissenschaftlichen Publikation. Hervorgehoben danken möchte ich auch Herrn Privatdozent Lukas Scheef und insbesondere Herrn Doktor Marcel Damen, die mir in allen methodischen Fragen stets mit Rat und großer Unterstützung zur Seite gestanden sind. Des Weiteren danke ich Herrn Doktor Ahmed Othman, Herrn Doktor Gunther Weyer und Frau Angelika Schmitt für die kollegiale Zusammenarbeit in unserer Doktorandengruppe.

Meiner Familie und meinem Freundeskreis möchte ich herzlich für die mentale und teilweise auch fachliche Unterstützung danken und dafür, dass sie diesen langen und oft entbehrungsreichen Weg so verständnisvoll mit mir gegangen sind.