

Einfluss regelmäßigen Sporttrainings auf affektive Ruhenetzwerke

**Auswertung einer longitudinalen MRT-Studie mit multiplen
Messzeitpunkten (RUNSTUD)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Julian Klein

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Eberhard Matthias Schweizer

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.06.2024

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	21
1.5	Zusammenfassung	24
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	26
2.	Veröffentlichung	34
	Abstract	34
	Introduction	34
	Materials and Methods	35
	Results	42
	Discussion	48
	References	50
3.	Danksagung	53

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor (wörtlich übersetzt „Neurotrophin aus dem Gehirn“)
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Blood oxygenation level dependent (wörtlich übersetzt „abhängig vom Blutsauerstoffgehalt“)
CG	Kontrollgruppe
CSF	Liquorraum (von „Cerebrospinalflüssigkeit“)
DMN	Default Mode Network
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V.
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh-Handedness-Inventory
FC	Funktionelle Konnektivität (von englisch „functional connectivity“)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWER	Erhöhte Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art durch multiple Vergleiche (von Englisch „Family-wise Error Rate“)
GM	Graue Hirnsubstanz (von Englisch „gray matter“)
HR	Herzfrequenz (von Englisch „heart rate“)
HRmax	Maximale in der Leistungsdiagnostik erreichte Herzfrequenz
IG	Interventionsgruppe
L.Q.	Lateralitätsquotient im EHI
MDD	Schwere Depression (Major Depressive Disorder)

MFQ	Mood and Feelings Questionnaire
MOT	Stimmungslage (von Englisch „motivational state“)
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Negativer Affekt im PANAS
PA	Positiver Affekt im PANAS
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PEPS	Wahrgenommene körperliche Verfassung (von Englisch „perceived physical state“)
PSYCHO	Leidensdruck (von Englisch „psychological strain“)
relVO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht (in ml/min/kg)
RQ	Respiratorischer Quotient
rs-fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie in Ruhe (von Englisch „resting state“)
STAI	State-Trait-Angstinventar
T0; T2; T4; T6	Untersuchungszeitpunkt zu Beginn bzw. zwei, vier und sechs Monate nach Studienbeginn
T1w	T1-gewichtet (von Englisch „T1-weighted“)
TE	Echo Zeit (von Englisch „echo time“)
TR	Zeitliche Taktung (von Englisch „time rate“)
WM	Weißer Hirnschicht (von Englisch „white matter“)
WST IQ	Verbaler Intelligenzquotient im Wortschatztest

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Regelmäßige sportliche Betätigung steigert nicht nur die körperliche Fitness, sondern auch die Lebenserwartung (Reimers et al., 2012). Schon die antike Redewendung „mens sana in corpore sano“, wörtlich übersetzt „ein gesunder Geist in einem gesunden Körper“, bringt körperliche und psychische Gesundheit in Zusammenhang. Es dauerte jedoch bis in die Neuzeit, bis diese Hypothese wissenschaftlich belegt werden konnte. Moses et al. (1989) zeigten, dass eine moderate Sportintervention Ängstlichkeit und innere Anspannung reduziert (Moses et al., 1989). Kürzlich konnte eine Metaanalyse erneut bestätigen, dass eine niedrige kardiorespiratorische Fitness mit einem erhöhten Risiko für psychische Erkrankungen assoziiert ist (Kandola et al., 2019).

Wegen der vielfältigen positiven Einflüsse auf psychische Gesundheit wird Sport nicht nur als vernachlässigte Methode in der Therapie von Depressionen und Angststörungen (Carek et al., 2011), sondern auch in der Prävention von psychischen Erkrankungen diskutiert (Sharma et al., 2006). Die zugrundeliegenden Mechanismen für den Zusammenhang zwischen Sport und Wohlbefinden sind jedoch noch immer unzureichend geklärt. Das Neurotrophin „Brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF), welches Neubildung und Erhalt von Synapsen fördert, wird als Mediator vermutet (Szuhany et al., 2015). Eine wichtige Rolle in der Vermittlung neuropsychologischer Effekte von Sport wird zudem den opioidergen und dopaminergen Neurotransmittersystemen zugeschrieben (Boecker et al., 2008). Fuss et al. konnten 2015 im Mausmodell zudem einen Zusammenhang von Sport-induzierter Anxiolyse und Endocannabinoiden nachweisen (Fuss et al., 2015). Die Mehrzahl der diesbezüglichen Studien am Menschen weisen ebenfalls auf einen Zusammenhang hin (Siebers et al., 2023). Des Weiteren werden rein psychologische Hypothesen wie Ablenkung von negativen Gedanken, gesteigerte Selbstwirksamkeitserwartung und vermehrte soziale Interaktion diskutiert (Peluso und Guerra de Andrade, 2005).

Eine andere Herangehensweise auf der Suche nach den zugrundeliegenden Mechanismen ist die Untersuchung der Aktivität neuronaler Netzwerke. Erste Hinweise zum Einfluss von Sport auf neuronale Netzwerke ergaben sich in Studien mittels

Elektroenzephalographie (EEG). Die Ergebnisse dieser Studien zeigten sich jedoch zu meist schwer interpretierbar und reproduzierbar (Gramkow et al., 2020).

Die 1990 erstmals an Sprague-Dawley Ratten angewandte Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (funktionelle MRT, bzw. fMRT) kann im „blood oxygenation level dependent“-Kontrast (BOLD-Kontrast) indirekt die neuronale Aktivität innerhalb anatomischer Strukturen erfassen (Ogawa et al., 1990). Hierbei werden sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und nicht oxygeniertem Hämoglobin zunutze gemacht. Da durch neurovaskuläre Kopplung diejenigen Hirnareale besser durchblutet und oxygeniert werden, die eine höhere neuronale Aktivität aufweisen, lässt sich diese so indirekt messen. Mittels Unterschieden in Funktioneller Konnektivität (FC), d.h. dem „Auftreten hoher Korrelationen zwischen den BOLD-Signalzeitverläufen im niedrigfrequenten Bereich aus verschiedenen Gehirnregionen“ (Soldner et al., 2012), gelingt zudem die Analyse zusammenhängender funktioneller Netzwerke.

Inzwischen gibt es eine wachsende Anzahl Studien, in denen der Einfluss kurzer Sportinterventionen auf die Aktivität und FC in Netzwerken der Emotionsverarbeitung untersucht wurde. Ein Zentrum für Emotionsverarbeitung ist die Amygdala, die als Schaltstelle für viele emotionale Funktionen gilt. Während sie in älterer Literatur primär als Verarbeitungszentrum für Angst dargestellt wurde, ist inzwischen bekannt, dass sie auch an vielen weiteren emotionalen Funktionen beteiligt ist, wie etwa an Trauer und Ekel, aber auch an der emotionalen Verarbeitung sozialer Interaktion und an der Interpretation emotionaler Gesichter (Dalglish, 2004; Kirby und Robinson, 2017; Lindquist et al., 2012) sowie an der Emotionsregulation (Goldin et al., 2008). Chen et al. fanden 2019 durch eine einzelne Sportintervention induzierte positive FC der Amygdala mit dem orbitofrontalen Cortex und der Insula bei Präsentation von glücklichen Gesichtern und eine negative FC mit Parahippocampus und subgenualem Cingulum bei Gesichtern mit latenter Angst (Chen et al., 2019). Schmitt et al. (2020) konnten unterschiedliche Effekte zwischen einer mäßig intensiven Sportintervention im Gegensatz zu einer hoch intensiven Sportintervention zeigen. Die Amygdala-Insula FC sank nach der niedriger intensiven Sportintervention, stieg jedoch nach der intensiveren Intervention (Schmitt et al., 2020).

Da nach einzelnen Trainings Veränderungen in der Konnektivität innerhalb neuronaler Netzwerke für Emotionen festgestellt wurden, liegt die Frage nahe, inwiefern

regelmäßiger Sport diese Netzwerke auch über einen längeren Zeitraum verändert. Dies wurde bisher kaum untersucht. Tozzi et al. (2016) randomisierten 38 Probanden in eine Interventionsgruppe (Durchschnittsalter 45,11 Jahre), die über 16 Wochen regelmäßig aerob trainierten und eine Kontrollgruppe (Durchschnittsalter 42,89 Jahre) ohne Veränderung ihrer normalen Aktivität. Jeweils zu Beginn und nach Ende des Programms wurden fMRT Scans durchgeführt. Mit einem explorativen Analyseansatz untersuchten sie FC-Änderungen zwischen allen Hirnregionen. Sie fanden verstärkte FC des Gyrus parahippocampalis zu Gyrus supramarginalis, Area präcentralis, Gyrus temporalis superior und Temporalpol (Tozzi et al., 2016). Eine andere Studie randomisierte ältere Probanden (64 bis 78 Jahre) in eine Interventionsgruppe, die über 6 Monate aerobe Gruppentrainings machte und eine „aktive“ Kontrollgruppe. Zunehmende aerobe Fitness war assoziiert mit reduzierter FC des linken Hippocampus zum Gyrus präcentralis und mit erhöhter FC des rechten Hippocampus zu frontalen und parietalen Regionen (Flodin et al., 2017).

1.1.1 Fragestellung

Die bisherigen longitudinalen Studien verfolgten Ansätze zur Analyse der FC Änderungen durch Sport allgemein, anstatt mit einem auf Emotionsnetzwerke fokussierten Ansatz spezifische Veränderungen zu untersuchen. Anhand der Aufbereitung, Prüfung der finalen Stichprobe, sowie Analyse der in der RUNSTUD-Studie gewonnenen Rohdaten wird in dieser Arbeit untersucht, wie regelmäßiger Sport über einen sechsmonatigen Zeitraum die neuronale Konnektivität der Amygdala als zentrale Schaltstelle für Emotionen beeinflusst. Dadurch soll klarer werden, wie der präventive Effekt von Sport gegenüber psychischen Erkrankungen vermittelt wird.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign

Der in dieser Arbeit verwendete Datensatz wurde aus Daten der RUNSTUD-Studie zusammengetragen. Im Folgenden erfolgt eine Zusammenfassung des Studiendesigns, für weitere Details siehe Abschnitte 2.1 bis 2.6 der Veröffentlichung (Maurer et al., 2022).

Im Rahmen der Studie wurden gesunde und junge, männliche und weibliche Probanden ohne regelmäßige sportliche Betätigung im Alter zwischen 18 und 35 Jahren in eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe randomisiert. Es wurden deskriptive Daten wie Alter, Körpergröße und -gewicht, Geschlecht, Händigkeit und ein Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992) erhoben.

Die Probanden der Interventionsgruppe durchliefen ein an ihre individuelle Fitness angepasstes Trainingsprogramm mit dreimal wöchentlichem Intervall-Training in Form eines Lauftrainings. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden angehalten, ihr sportliches Verhalten von vor Studienbeginn nicht zu ändern. Das sportliche Verhalten beider Gruppen wurde mithilfe eines Fitnesstrackers überwacht.

Jeweils zu Beginn (Untersuchungszeitpunkt T0) und nach zwei (T2), vier (T4) und sechs (T6) Monaten durchliefen alle Probanden einen standardisierten Satz an Untersuchungen. Die aktuelle körperliche Leistungsfähigkeit wurde mittels einer Spiroergometrie auf einem Laufband getestet, maßgeblicher Zielwert war die maximale Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht ($\text{relVO}_{2\text{max}}$) in ml/min/kg .

Zur Erfassung von Verhaltensdaten wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten Fragebögen bearbeitet. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI), diente primär dem Screening nach klinisch relevanten psychiatrischen Erkrankungen mit depressiver Komponente (Hautzinger et al., 1994). Die Angst wurde mithilfe des State-Trait-Angstinventars (STAI) erfasst. Das STAI unterscheidet zwischen Angst als Zustand (State-Angst) und Angst als Eigenschaft (Trait-Angst). Dazu werden zwei voneinander unabhängig verwendbare Skalen mit je 20 Items beantwortet (Spielberger et al., 1983). Zur globalen Erfassung positiven Affekts (PA) und negativen Affekts (NA) wurde die „positive and negative affect schedule“ (PANAS) verwendet (Krohne et al., 1996). Der von der Deutschen Sporthochschule Köln entwickelte MoodMeter®-Fragebogen (Wollseiffen et al., 2016) erfragt 32 Adjektive, aus denen die drei Dimensionen wahrgenommene körperliche Verfassung (PEPS), Leidensdruck (PSYCHO) und Stimmungslage (MOT) berechnet werden können, sowie jeweils vier Subdimensionen (PEPS: Aktiviertheit, Trainiertheit, Beweglichkeit, Gesundheit; PSYCHO: Schläfrigkeit, Erholtheit, positive Stimmung, Spannungslage; MOT: Soziale Anerkennung, Kontaktbereitschaft, Selbstsicherheit, Anstrengungsbereitschaft).

Zur Gewinnung des MRT-Datensatzes wurde zu jedem der Untersuchungszeitpunkte am deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) eine 3T MRT-Bildgebung durchgeführt. Hierbei wurden T1-gewichtete (T1w) Strukturaufnahmen, sowie eine Serie funktioneller Aufnahmen in Ruhe (resting-state-fMRT, rs-fMRT) mittels „blood-oxygen-level-dependent“-Kontrast (BOLD-Kontrast) veranlasst. Die genauen technischen Spezifikationen zu den Aufnahmen finden sich im Abschnitt 2.6 der Veröffentlichung (Maurer et al., 2022).

Die Studie wurde auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt und von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn bewilligt.

1.2.2 Aufbereitung des Datensatzes

Die Verhaltensdaten aus den verwendeten Emotions-Fragebögen (BDI, STAI, PANAS, MoodMeter®) wurden hinsichtlich Vollständigkeit und Fehlern kontrolliert.

Die anatomischen und funktionellen MRT-Daten wurden mithilfe der Software MRIQC (Esteban et al., 2017) hinsichtlich der Datenqualität geprüft. Diese visuelle Qualitätskontrolle beinhaltete insbesondere die Prüfung auf Artefakte (wie z. B. „ghosting“-Effekte, Auslöschungen, etc.). Für die anschließende Vorverarbeitung der MRT-Daten wurde die fMRIPrep Toolbox (Version 20.0.6) verwendet (Esteban et al., 2019). Im Rahmen der Vorverarbeitung wurden die folgenden Schritte durchgeführt: Bewegungskorrektur des Kopfes, Korrektur der Suszeptibilitätsverzerrungen, Koregistrierung von BOLD- und T1w-Daten, eine Normalisierung (auf das ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical template Version 2009c; TemplateFlow ID: MNI152NLin2009cAsym; (Fonov et al., 2009)) sowie eine Segmentierung des anatomischen Datensatzes in Liquorraum (CSF), graue Substanz (GM) und weiße Substanz (WM). Es erfolgte eine weitere visuelle Qualitätskontrolle der einzelnen durchgeführten Verarbeitungsschritte. Auf der Grundlage der vorverarbeiteten BOLD-Daten wurden mehrere konfundierende Zeitreihen berechnet. Nach der Glättung der vorverarbeiteten Daten (5 mm FWHM) wurden 10 aCompCor-Komponenten (5 WM und 5

GM), acht Cosinus-Funktionswerte und 12 Kopfbewegungsparameter in einem einzigen Schritt entfernt (Behzadi et al., 2007; Ciric et al., 2017).

1.2.3 Statistische Analyse

Die zu Studienbeginn erhobenen deskriptiven Daten wurden mittels eines t-Test für zwei unabhängige Stichproben in IBM SPSS Statistics (Version 25) hinsichtlich ihrer Verteilung zwischen den Gruppen untersucht.

Zur Auswertung der $relVO_{2max}$ aus der Leistungsdiagnostik, sowie der Daten aus den Emotions-Fragebögen wurde mit der lme4 Toolbox (Bates et al., 2015) aus dem Statistikprogramm R ein lineares gemischtes Modell verwendet, um die Effekte Gruppe x Zeit Interaktion, sowie Gruppe (Interventionsgruppe/Kontrollgruppe) und Zeit (in Monaten) einzeln zu untersuchen. Alter und Geschlecht wurden als Kovariablen in das Modell integriert. Das lineare gemischte Modell erlaubt die Berücksichtigung intraindividuelle Varianz mittels eines zufälligen y-Achsenabschnitt (Intercept). Zudem konnten mit diesem Modell ohne zusätzliche Extrapolation auch Probanden mit in die Analyse einbezogen werden, zu denen Daten einzelner Untersuchungstage fehlten.

Um bei signifikanten Effekten Post-hoc-Tests zwischen den Untersuchungszeitpunkten, sowie innerhalb eines Untersuchungszeitpunktes durchführen zu können, wurde ein zweites lineares gemischtes Modell verwendet, in dem Zeit als kategorische Variable, d.h. als Untersuchungszeitpunkte T0, T2, T4, T6, anstatt als kontinuierliche Variable (in Monaten) betrachtet wurde. Zur genauen Durchführung der Post-hoc-Tests siehe Abschnitt 2.10.1. aus der Veröffentlichung (Maurer et al., 2022).

Vergleichbar zu den Verhaltensdaten wurden auch die aufbereiteten fMRT-Daten analysiert. Hierfür wurden für jeden Probanden und jeden Untersuchungszeitpunkt Regressionskarten erstellt. Die funktionelle Konnektivität (FC) zwischen der Amygdala und dem gesamten Gehirn wurde in einem linearen gemischten Modell mittels der AFNI-toolbox 3dLMEr (Chen et al., 2013) hinsichtlich Änderungen über die Zeit, Unterschieden zwischen den Gruppen und Gruppe x Zeit Interaktion untersucht. Kovariablen waren Alter und Geschlecht. Die intraindividuelle Varianz wurde mit dem zufälligen y-Achsenabschnitt bedacht. Zur clusterbasierten Signifikanzkorrektur der erhöhten Wahrscheinlichkeit für

Fehler 1. Art durch multiple Vergleiche (Family-wise Error Rate, kurz FWER) wurde die AFNI-Toolbox 3dClustSim (Cox et al., 2017) verwendet. Um bei signifikanten Effekten Post-hoc-Tests zwischen den Untersuchungszeitpunkten, sowie innerhalb eines Untersuchungszeitpunktes durchführen zu können, wurde ein zweites lineares gemischtes Modell mit Zeit als kategorischer Variable (s.o.) verwendet.

Es erfolgten explorative Korrelationsanalysen zwischen der Änderung der FC der Amygdala und Änderungen in der $relVO_{2max}$, sowie den Emotionsfragebögen zwischen den Untersuchungszeitpunkten in IBM SPSS Statistics.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Probandencharakteristika

Von 42 eingeschlossenen Probanden (27 Interventionsgruppe, 15 Kontrollgruppe) brachen 14 die Studie innerhalb der ersten vier Monate ab oder mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Der Hauptgrund für den Studienabbruch war ein Interessenverlust bei neun Probanden. Zwei Probanden mussten wegen eines gestiegenen BDI ausgeschlossen werden. Je ein Proband wurden wegen Erkrankung, Verletzung und neuer Kontraindikation zur MRT-Untersuchung ausgeschlossen. Von einem Probanden fehlen aufgrund neuer MRT-Kontraindikation zum Zeitpunkt T6 die MRT-Daten, von einem weiteren Probanden fehlen zu dem Zeitpunkt T6 aufgrund eines späten Studienabbruchs alle Daten. Aufgrund der insgesamt eher kleinen Studienpopulation wurden alle Probanden mit Studienteilnahme und MRT-Daten mindestens der ersten vier Monate in die Analyse mit einbezogen, sodass die finale Größe der Studienpopulation $N = 28$ (davon $N = 18$ Interventionsgruppe, $N = 10$ Kontrollgruppe) betrug. Zum Zeitpunkt T6 betrug die Größe der Studienpopulation mit vollständigen Daten aus o.g. Gründen nur $N = 26$ (davon $N = 16$ Interventionsgruppe, $N = 10$ Kontrollgruppe). 15 Probanden gaben als Geschlecht weiblich an, 13 männlich. Durchschnittlich waren die Probanden $23,9 (\pm 3,9)$ Jahre alt. Weitere deskriptive Daten zu Studienbeginn sind in Tabelle 1 dargestellt, analog zu Table 1, Seite 8 aus der angehängten Veröffentlichung (Maurer et al., 2022). Eine Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der erhobenen Probandencharakteristika mittels Zweistichproben-t-Tests ergab keine Signifikanz.

Tab. 1: Deskriptive Daten zu Studienbeginn

Übersicht über die Verteilung verschiedener Deskriptiver Charakteristika in der RUN-STUD Studienpopulation, entspricht Table 1, Seite 8 aus der angehängten Veröffentlichung (Maurer et al., 2022). Dargestellt sind jeweils Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. BDI = Beck-Depressions-Inventar (0-10 Punkte: keine depressive Symptomatik, 11-17: milde bis moderate depressive Symptome, ≥ 18 klinisch relevante depressive Symptome); BMI = body mass index; HR_{max} = maximale in der Leistungsdiagnostik erreichte Herzfrequenz; EHI = Edinburgh-Handedness-Inventory; WST IQ = verbaler Intelligenzquotient im Wortschatztest; L.Q. = Lateralitätsquotient (Probanden mit Werten über 40 gelten als rechtshändig); relVO_{2max} = maximale Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht; STAI trait = Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) im State-Trait-Angstinventar (als klinisch relevant gelten Scores ≥ 39); *beidseitiger t-Test.

Charakteristikum	Interventions- gruppe N = 18 (m/w: 7/11)	Kontrollgruppe N = 10 (m/w: 6/4)	p-Werte t-Test*
Alter [Jahre]	23,9 $\pm$ 3,9	23,7 $\pm$ 4,2	0,879
Körpergröße [cm]	173,6 $\pm$ 12,1	176,9 $\pm$ 7,9	0,447
Körpergewicht [kg]	69,9 $\pm$ 15,1	71,2 $\pm$ 14,1	0,816
BMI [kg/m ²]	23,1 $\pm$ 3,7	22,7 $\pm$ 3,6	0,771
HR _{max} [1/min]	198,5 $\pm$ 7,6	200,8 $\pm$ 8,5	0,467
relVO _{2max} [ml/min/kg]	38,5 $\pm$ 3,4	41,7 $\pm$ 7,5	0,232
Bildungsjahre [Jahre]	16,3 $\pm$ 3,1	15,8 $\pm$ 3,1	0,730
EHI [L.Q.]	74,2 $\pm$ 16,2	79,5 $\pm$ 13,3	0,390
BDI	2,6 $\pm$ 3,4	1,4 $\pm$ 1,5	0,224
STAI trait	33,9 $\pm$ 9,3	31,1 $\pm$ 5,8	0,390
WST IQ	107,0 $\pm$ 9,9	107,3 $\pm$ 8,8	0,937

1.3.2 relVO_{2max}

Aufgrund von Messartefakten konnte nicht jeder Proband zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei der Analyse der relVO_{2max} berücksichtigt werden, sodass sich eine leicht reduzierte Probandenanzahl ergab (Interventionsgruppe T0: N = 16, T2: N = 16, T4: N = 16, T6: N = 15; Kontrollgruppe T0: N = 10, T2: N = 7, T4: N = 9, T6: N = 10). Im Studienverlauf zeigte sich eine Zunahme der relVO_{2max} in der Interventionsgruppe, während sich in der Kontrollgruppe wie in Abbildung 1 (entspricht Figure 2, Seite 9 aus der Veröffentlichung, Maurer et al., 2022) dargestellt eher ein leichter Abfall über die Zeit zeigte. Dieser

beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen über die Zeit zeigte sich in der Analyse auch mit einer signifikanten Gruppe x Zeit Interaktion ($F(1;71,05) = 37,30, p < 0,001$). Während sich auch für die Zeit ein signifikanter Effekt nachweisen ließ ($F(1;71,05) = 11,91, p < 0,001$), konnte kein signifikanter Effekt der Gruppe alleine nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($F(1;22,00) = 17,26, p < 0,001$) mit einer höheren $\text{relVO}_{2\text{max}}$ bei männlichen Probanden, wohingegen kein signifikanter Einfluss des Alters nachgewiesen werden konnte.

Der Anstieg der $\text{relVO}_{2\text{max}}$ über die Zeit in der Interventionsgruppe zeigte sich auch in den Post-hoc-Tests. Der Anstieg zeigte sich bereits zwischen T0 und T2 signifikant ($p < 0,001, d = 1,44$) und blieb signifikant sowohl zwischen T0 und T4 ($p < 0,001, d = 2,57$), als auch zwischen T0 und T6 ($p < 0,001, d = 2,60$). Der beobachtete leichte Abfall in der Kontrollgruppe zeigte sich nicht signifikant. Zu keinem der Zeitpunkte, einzeln betrachtet, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

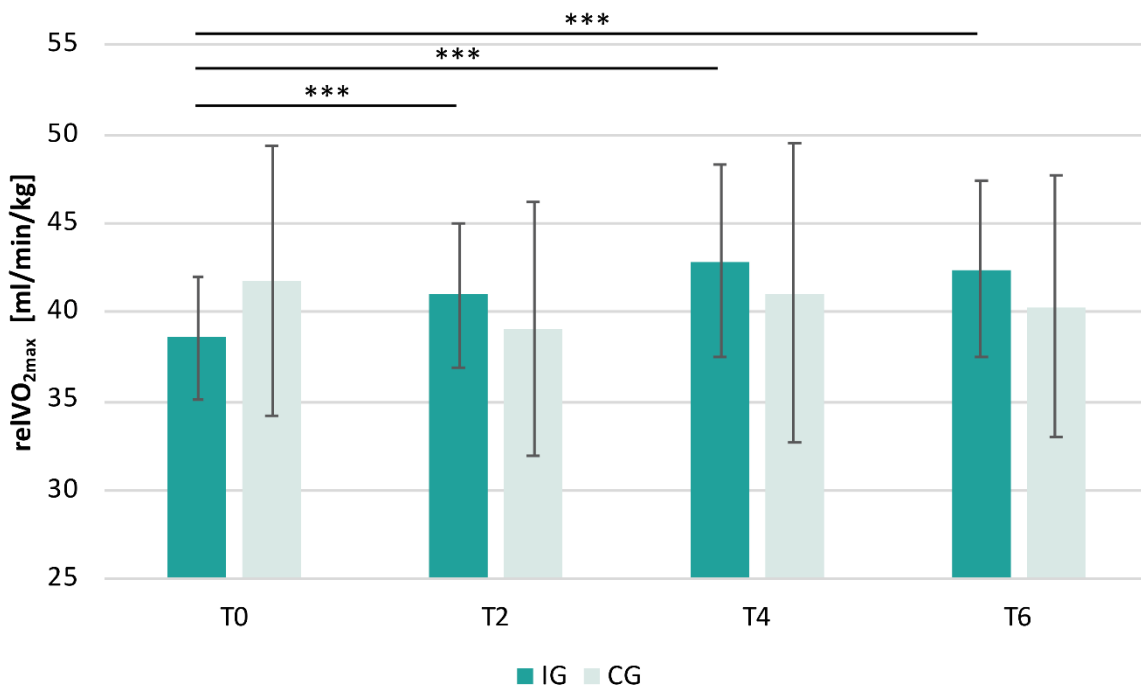


Abb. 1: relVO_{2max}-Änderungen über die Zeit

Entwicklung der relVO_{2max} über die 6 Monate der Intervention, unterschieden zwischen der Interventionsgruppe (IG) und der Kontrollgruppe (CG), Figure 2, Seite 9 im angehängten Artikel (Maurer et al., 2022). Dargestellt sind jeweils Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. Probandenanzahl Interventionsgruppe T0: N = 16, T2: N = 16, T4: N = 16, T6: N = 15; Kontrollgruppe T0: N = 10, T2: N = 7, T4: N = 9, T6: N = 10. *** $p < 0,001$. T0, T2, T4, T6 = Untersuchungszeitpunkte nach 0, 2, 4, 6 Monaten. relVO_{2max} = maximale Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht.

1.3.3 Verhaltensdaten

Für keine der (Sub-)Dimensionen der drei Emotionsfragebögen STAI, PANAS und Mood-Meter konnte ein signifikanter Gruppe x Zeit Interaktionseffekt nachgewiesen werden. Einen Überblick über die Werte gibt Tabelle 2, analog zu Table 2, Seite 10 der angehängten Veröffentlichung (Maurer et al., 2022).

Im STAI state zeigte sich ein signifikanter Effekt der Zeit ($F(1; 74,16) = 8,53$, $p = 0,005$) mit einem Abfall in beiden Gruppen, jedoch keinen signifikanten Effekt zwischen den Gruppen. Während Männer signifikant höhere STAI state Werte als Frauen aufwiesen ($F(1; 24,07) = 4,80$, $p = 0,038$), war für das Alter kein signifikanter Effekt nachweisbar. In Post-hoc-Tests zwischen den Untersuchungszeitpunkten konnten weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede gefunden werden.

Für die PANAS PA Skala konnte kein signifikanter Effekt von Zeit, Gruppe oder Geschlecht nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Effekt des Alters ($F(1; 23,97) = 7,97, p = 0,009$) mit höheren PA-Werten, je älter die Probanden waren.

Für die Skala des negativen Affekts NA konnte ein signifikanter Abfall über die Zeit gezeigt werden ($F(1; 73,99) = 5,09, p = 0,027$).

Für keine der MoodMeter® Hauptdimensionen PEPS, PSYCHO oder MOT konnten signifikante Effekte von Zeit, Gruppe, Alter oder Geschlecht nachgewiesen werden. Signifikante Zeit Effekte zeigten sich für die Subdimensionen Trainiertheit ($F(1; 73,54) = 7,58, p = 0,007$), Beweglichkeit ($F(1; 73,56) = 6,40, p = 0,014$) und Selbstsicherheit ($F(1; 73,34) = 31,19, p < 0,001$). Ein signifikanter Effekt der Gruppe fand sich nur für die Kontaktbereitschaft ($F(1; 43,31) = 4,84, p = 0,033$). Einen Effekt des Alters fand sich für die Trainiertheit ($F(1; 24,02) = 4,46, p = 0,038$) und die Anstrengungsbereitschaft ($F(1; 23,81) = 4,88, p = 0,037$). Das Geschlecht hatte auf keine der Subdimensionen einen signifikanten Einfluss.

Tab. 2: Emotionsfragebögen

Überblick über die Daten der Emotionsfragebögen, unterteilt nach Interventionsgruppe und Kontrollgruppe, entspricht Table 2, Seite 10 des angehängten Artikels (Maurer et al., 2022). Dargestellt sind jeweils Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. STAI = State-Trait-Angstinventar, PANAS = Positive and Negative Affect Schedule, PEPS = wahrgenommene körperliche Verfassung, PSYCHO = Leidensdruck, MOT = Stimmungslage, T0, T2, T4, T6 = Untersuchungszeitpunkte nach 0, 2, 4, 6 Monaten.

Fragebogen	Dimension	Gruppe	T0	T2	T4	T6
STAI	Angst als Zustand	Intervention	33,3 $\pm$ 6,7	31,3 $\pm$ 5,9	32,1 $\pm$ 8,5	29,5 $\pm$ 5,4
		Kontrolle	35,9 $\pm$ 7,3	31,6 $\pm$ 3,3	34,7 $\pm$ 5,0	32,2 $\pm$ 5,2
PANAS	Positiver Affekt	Intervention	28,4 $\pm$ 6,4	27,1 $\pm$ 7,1	26,5 $\pm$ 7,4	30,1 $\pm$ 8,5
		Kontrolle	25,4 $\pm$ 6,9	27,6 $\pm$ 7,4	25,9 $\pm$ 5,7	26,9 $\pm$ 7,0
	Negativer Affekt	Intervention	11,6 $\pm$ 1,6	10,9 $\pm$ 1,1	11,7 $\pm$ 2,5	10,8 $\pm$ 1,3
		Kontrolle	12,7 $\pm$ 3,3	11,3 $\pm$ 1,5	11,2 $\pm$ 1,7	11,2 $\pm$ 2,1
MoodMeter®	PEPS	Intervention	3,4 $\pm$ 0,8	3,6 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,6
		Kontrolle	3,1 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,7
	Aktiviertheit	Intervention	3,9 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 1,1
		Kontrolle	4,0 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,7	4,0 $\pm$ 0,9	4,2 $\pm$ 0,7
	Trainiertheit	Intervention	2,5 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,9
		Kontrolle	2,0 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 1,2
	Gesundheit	Intervention	4,4 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,7	4,3 $\pm$ 0,8	4,5 $\pm$ 0,6
		Kontrolle	4,0 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 1,0	3,8 $\pm$ 1,0	4,2 $\pm$ 1,0
	Beweglichkeit	Intervention	2,9 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,9	3,5 $\pm$ 0,7
		Kontrolle	2,3 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,9
	PSYCHO	Intervention	3,6 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 1,0	3,7 $\pm$ 0,9
		Kontrolle	3,6 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 1,0	3,5 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 0,8
	Positive Stimmung	Intervention	3,6 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,1	3,6 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 1,1
		Kontrolle	3,2 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 0,9
	Spannungslage	Intervention	4,0 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,8	4,2 $\pm$ 0,9
		Kontrolle	3,7 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 1,3	4,0 $\pm$ 1,0
	Erholtheit	Intervention	3,2 $\pm$ 1,4	3,3 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 1,2	3,4 $\pm$ 1,1
		Kontrolle	3,4 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 1,3	3,2 $\pm$ 0,9	3,1 $\pm$ 1,1
	Schläfrigkeit	Intervention	3,6 $\pm$ 1,2	3,6 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 1,3	3,4 $\pm$ 1,4
		Kontrolle	4,1 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 0,9
	MOT	Intervention	3,3 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,7
		Kontrolle	2,7 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 1,1
	Kontaktbereitschaft	Intervention	3,6 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 1,0
		Kontrolle	2,6 $\pm$ 1,3	2,7 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 1,4
	Soziale Anerkennung	Intervention	3,5 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,9	3,8 $\pm$ 0,9
		Kontrolle	3,1 $\pm$ 1,1	3,3 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 1,5
	Anstrengungsbereitschaft	Intervention	2,9 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 1,1
		Kontrolle	2,4 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 1,0
	Selbstsicherheit	Intervention	3,1 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,7
		Kontrolle	2,8 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 1,1	3,6 $\pm$ 1,1

1.3.4 Funktionelle Konnektivität

Es fanden sich nach FWER-Signifikanzkorrektur keine signifikanten Cluster in den Haupteffekten Zeit, Gruppe und Gruppe x Zeit Interaktion. Cluster mit $k \geq 10$ Voxeln bei einem voxelbezogenen unkorrigiertem p-Wert von $p < 0.001$ wurden als Trends betrachtet. Hier fanden sich Amygdala FC Veränderungen im Zeit-Effekt zum Precuneus, dem rechten oberen Parietallappen und dem rechten Gyrus parahippocampalis. Im Gruppe x Zeit Interaktions-Effekt zeigten sich Veränderungen der Amygdala FC zum linken mittleren Gyrus cinguli, dem Precuneus und dem linken Temporalpol.

Um die gefundenen Trends weitergehend zu untersuchen, wurden explorativ weitere Analysen im Modell durchgeführt. Zunächst wurde der Zeit-Effekt innerhalb der Gruppen betrachtet. Hier fanden sich zwei signifikante Zeit-Effekte innerhalb der Interventionsgruppe (voxelbezogenes unkorrigiertes $p < 0,001$, Alpha-Level = 0,05; Clustergröße $k \geq 58$ Voxel; Abbildung 2, entspricht Figure 3 in der Veröffentlichung, Maurer et al., 2022). Es fand sich eine über die Zeit zunehmende FC zwischen Amygdala und linkem Temporalpol (Spitzen-Voxel: $[-34 \ 16 \ -22]$; $k = 84$; F-Statistik = 5,24) sowie eine steigende Antikorrelation der FC zum Precuneus (Spitzen-Voxel: $[2 \ -66 \ 46]$; $k = 102$; F-Statistik = -4,86). Innerhalb der Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Zeit-Effekt. Post-hoc Tests bestätigten signifikante Amygdala-Temporalpol FC-Veränderungen innerhalb der Interventionsgruppe zwischen T0 und T4 ($p < 0,01$), sowie zwischen T0 und T6 ($p < 0,001$) und zeigten zusätzlich einen signifikanten Unterschied in der Amygdala-Temporalpol-FC zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T6 ($p < 0,05$). Auch die Amygdala-Precuneus FC-Veränderungen zeigten sich signifikant zwischen T0 und T4 ($p < 0,01$) und zwischen T0 und T6 ($p < 0,01$), jedoch konnte hier zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

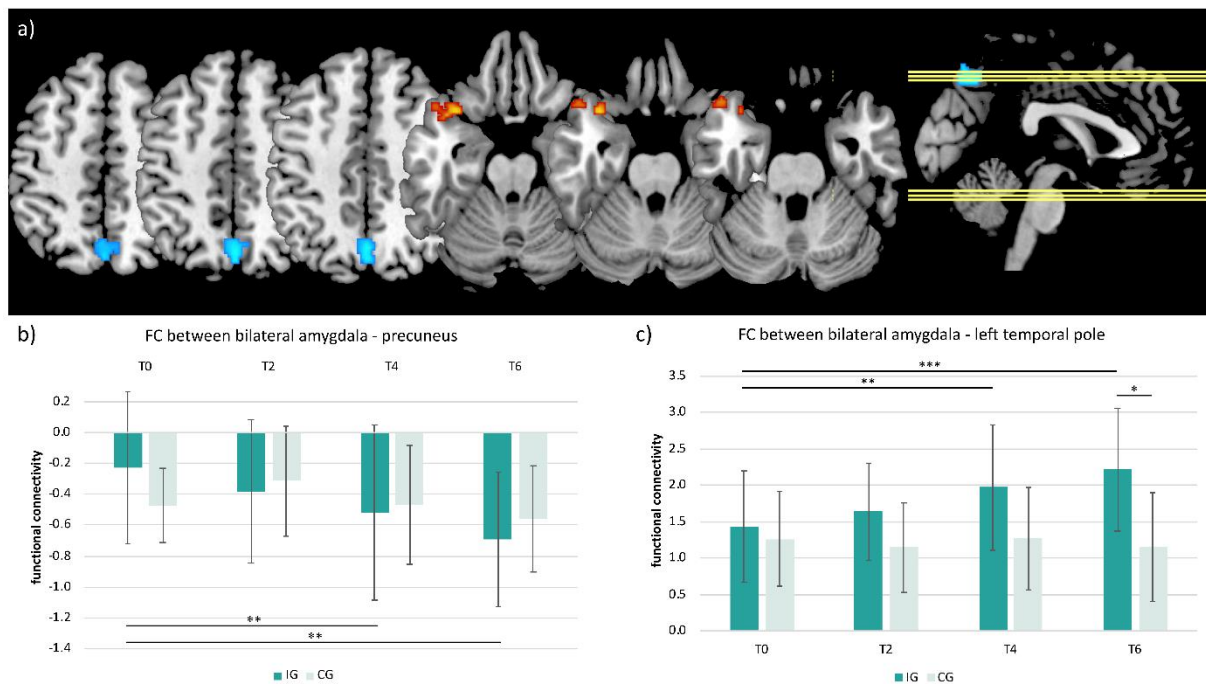


Abb. 2: Signifikante bilaterale Amygdala FC-Änderungen abgeleitet aus dem Zeiteffekt innerhalb der Interventionsgruppe

a) Entspricht Figure 4, Seite 13 des angehängten Artikels (Maurer et al., 2022). Zeigt die Cluster innerhalb des Precuneus und des Temporalpols ($p < 0,001$, Alpha-Level = 0,05; Clustergröße $k \geq 58$ Voxel); b) zeigt die Amygdala-Precuneus-FC (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), extrahiert aus dem Precuneus-Cluster für alle Zeitpunkte (T0, T2, T4 und T6) und beide Gruppen; c) zeigt die Amygdala - rechter Temporalpol FC (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), extrahiert aus dem Cluster im rechten Temporalpol für alle Zeitpunkte (T0, T2, T4 und T6) und beide Gruppen; IG = Interventionsgruppe, CG = Kontrollgruppe; FC = funktionelle Konnektivität im Ruhezustand; T0, T2, T4, T6 = Untersuchungstag nach 0, 2, 4, 6 Monaten; IG: $N = 18$ ($N = 16$ bei T6), CG: $N = 10$; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

In zur weiteren Exploration durchgeführten Analysen, in denen die rechte und linke Amygdala jeweils separat betrachtet wurden, fanden sich die Amygdala FC Veränderungen in der Interventionsgruppe nur in der FC der rechten Amygdala wieder, nicht aber in der FC der linken Amygdala (Abbildung 3, entspricht Figure S3, Supplement Seite 10 des angehängten Artikels, Maurer et al., 2022).

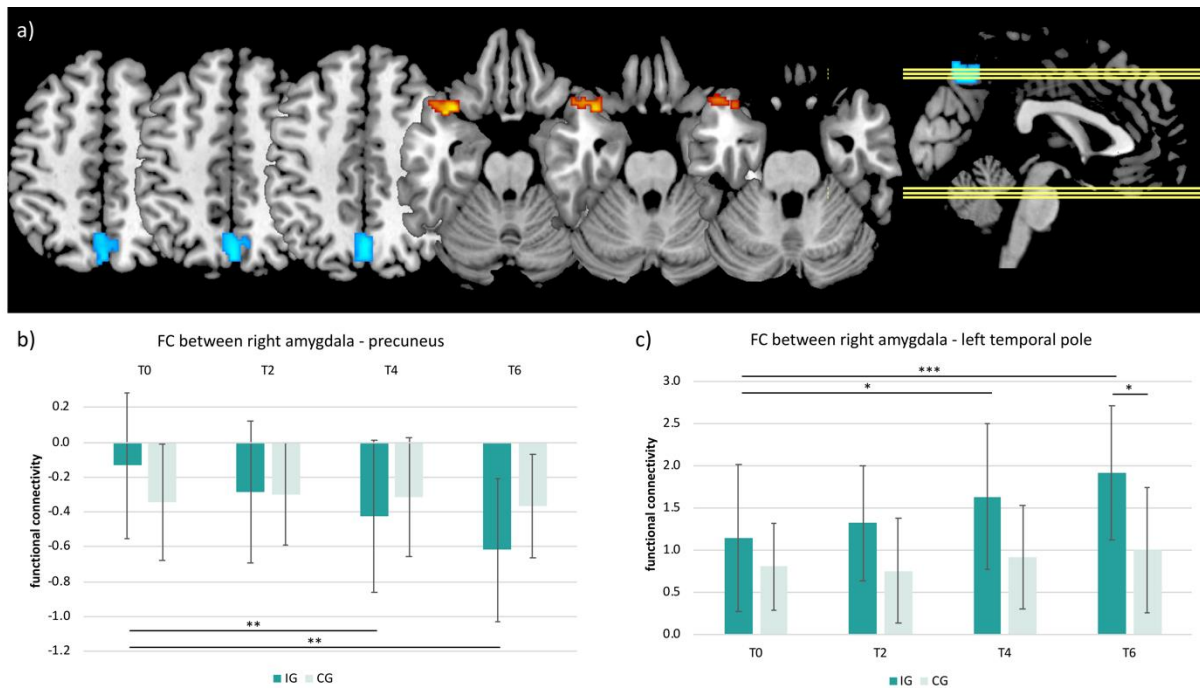


Abb. 3: Signifikante FC-Änderungen der rechten Amygdala abgeleitet aus dem Zeiteffekt innerhalb der Interventionsgruppe

a) Entspricht Figure S3, Supplement Seite 10 des angehängten Artikels (Maurer et al., 2022). Zeigt die Cluster innerhalb des Precuneus und des Temporalpols ($p < 0,001$, Alpha-Level = 0,05; Clustergröße $k \geq 57$ Voxel); b) zeigt die rechte Amygdala-Precuneus-FC (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), extrahiert aus dem Precuneus-Cluster für alle Zeitpunkte (T0, T2, T4 und T6) und beide Gruppen; c) zeigt die rechte Amygdala - rechter Temporalpol FC (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), extrahiert aus dem Cluster im rechten Temporalpol für alle Zeitpunkte (T0, T2, T4 und T6) und beide Gruppen; IG = Interventionsgruppe, CG = Kontrollgruppe; FC = funktionelle Konnektivität im Ruhezustand; T0, T2, T4, T6 = Untersuchungstag nach 0, 2, 4, 6 Monaten; IG: $N = 18$ ($N = 16$ bei T6), CG: $N = 10$; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

1.3.5 Korrelationsanalyse

In explorativen Korrelationsanalysen mit beiden Gruppen zusammen zeigte sich von Zeitpunkt T0 zu T4 eine signifikante Antikorrelation ($p = 0,030$, $r = -0,411$) der Veränderung der Amygdala-Temporalpol-FC und der Amygdala-Precuneus-FC. Ein entsprechender Trend (nicht signifikant) zeigte sich auch zwischen den Zeitpunkten T0 und T6 ($p = 0,099$, $r = -0,331$). Die Veränderungen der Amygdala-Temporalpol-FC und der relV02max korrelierten zwischen T0 und T4 ($p = 0,039$, $r = 0,423$), sowie zwischen T0 und T6 ($p = 0,010$, $r = 0,524$) signifikant, d.h. eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit korrelierte mit einer gesteigerten Amygdala-Temporalpol-FC.

1.4 Diskussion

In dieser randomisierten, kontrollierten Längsschnittstudie wurden signifikante FC-Veränderungen der bilateralen Amygdala nach 4 und 6 Monaten extensiven Intervalltrainings in der Interventionsgruppe festgestellt. Die Daten zeigten eine signifikant gestiegene FC-Antikorrelation zum Precuneus und FC-Anstiege zum linken Temporalpol, die hauptsächlich durch FC-Veränderungen der rechten Amygdala getrieben wurden.

Zwar wurden über die Zeit leichte Veränderungen bei den Verhaltensdaten festgestellt (Abnahme des STAI state, Abnahme des negativen Affekts im PANAS, im MoodMeter® Zunahme der Trainiertheit, der Beweglichkeit und der Selbstsicherheit), die auch eine Veränderung in die erwartete Richtung zeigen, doch wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder in der Gruppe x Zeit Interaktion festgestellt. Längsschnittstudien mit aeroben Training und Bildgebung, in der affektive Veränderungen bei gesunden Probanden nachgewiesen werden konnten sind bislang selten, eine der Ausnahmen ist Tozzi et al. 2016, der einen Rückgang der Stimmungsschwankungen in der Interventionsgruppe, aber nicht in der Kontrollgruppe nach 16 Wochen aerobem Training feststellte. Möglicherweise spielt eine Rolle, dass von gesunden Probanden keine stark negative Stimmung oder ängstliche Tendenzen zu erwarten sind. Weiterhin können Stimmungsfragebögen leicht durch Ereignisse beeinflusst werden, die kurz vor der Beantwortung des Fragebogens stattgefunden haben (am Tag oder ein oder zwei Tage vorher). Daher könnte die Implementierung einer Zustands- und einer Merkmalsversion, welche die allgemeine Stimmung widerspiegelt, für zukünftige Studien sinnvoll sein.

Obwohl sich die FC der Amygdala innerhalb der Interventionsgruppe signifikant veränderte, konnten kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit festgestellt werden. Dies ist wahrscheinlich auf die kleine Stichprobengröße von insgesamt N = 28 Probanden und insbesondere auf die kleine Kontrollgruppe von N = 10 Probanden zurückzuführen.

Die der Wirkung von Sport auf die Stimmung zugrunde liegenden Mechanismen sind vielfältig und umfassen biochemische Faktoren wie den BDNF (TaheriChadorneshin et al., 2017) und Serotonin (Ji et al., 2017) sowie psychologische Faktoren wie Ablenkung von negativen Emotionen (Morgan, 1985). Langfristig schützen Bewegung und eine erhöhte

kardiorespiratorische Fitness vor der Entwicklung psychischer Störungen (Holmquist et al., 2017; Kandola et al., 2019) und tragen zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen bei (Carek et al., 2011). Wie bereits erwähnt, haben akute Trainingsinterventionsstudien unter Verwendung von fMRT erste Erkenntnisse über die zugrundeliegende trainingsbedingte Modulation neuronaler Netzwerke erbracht, aber nur Tozzi et al. 2016 haben Hinweise auf die langfristigen Auswirkungen gefunden. Im Gegensatz zu dieser Studie wurde in dieser Arbeit speziell die Rolle der Amygdala als Zentrum für Emotionsverarbeitung bei der Beeinflussung von Emotionen durch Sport untersucht. Erstmals konnten nun in dieser Arbeit Regionen identifiziert werden, die nach einer longitudinalen Trainingsintervention eine veränderte FC zur Amygdala zeigen, nämlich der bilaterale Precuneus und der linke Temporalpol.

Die Region aus Precuneus und posteriorem cingulären Cortex ist Teil des „default mode networks“, DMN (Horn et al., 2014), eines Netzwerks, das an der wahrnehmungsunabhängigen Kognition (Murphy et al., 2018), dem Abrufen von Erinnerungen (Rugg und Vilberg, 2013) und endogen erzeugten Emotionen (Engen et al., 2017) beteiligt ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine schwere depressive Störung (Major Depressive Disorder, MDD) mit Veränderungen der FC innerhalb des DMN verbunden ist (Ho et al., 2015). Darüber hinaus scheint die Konnektivität zwischen Amygdala und DMN bei MDD ebenfalls verändert zu sein. Während zwei Studien Hinweise auf eine verringerte FC zwischen Amygdala und Precuneus gefunden haben, fand sich in der Mehrzahl der aktuellen Studien eine erhöhte FC zwischen Amygdala und Precuneus bei Patienten mit MDD und anderen psychischen Störungen. Die beiden Studien, die Belege für eine verringerte Amygdala-Precuneus-FC gefunden haben, sind von Wackerhagen et al. 2020, die kürzlich eine Assoziation mit einer verringerten aufgabenunabhängigen Amygdala-DMN-FC bei Patienten mit MDD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gefunden haben (Wackerhagen et al., 2020), und eine Studie von Rzepa und McCabe (2016), die eine verringerte Amygdala-Precuneus-FC bei gesunden Personen gefunden haben, welche anhand des Mood and Feelings Questionnaire (MFQ) als Hochrisiko für die Entwicklung einer Depression eingestuft wurden (Rzepa und McCabe, 2016). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu einigen anderen Studien, insbesondere an jüngeren Personen. In einer Studie von Cullen et al. (2014) war die Konnektivität zwischen Amygdala und

Hippocampus, zwischen Amygdala und Gyrus parahippocampalis und zwischen Amygdala und Hirnstamm bei jugendlichen MDD-Patienten verringert, während die FC zwischen Amygdala und Precuneus erhöht war (Cullen et al., 2014). Eine große Meta-Analyse mit 665 MDD-Patienten und 546 Kontrollpersonen ergab, dass die funktionelle Konnektivität der Amygdala mit dem DMN bei Jugendlichen mit MDD gestört ist. Neben anderen Effekten wurde bei den betroffenen Jugendlichen eine Hyperkonnektivität der Amygdala mit dem rechten Precuneus festgestellt (Tang et al., 2018).

Die Konnektivität zwischen Amygdala und Precuneus scheint ähnlich auch durch andere psychiatrische Erkrankungen verändert zu werden. Liao et al. (2010) untersuchten die FC bei 22 Patienten mit sozialer Angststörung und 21 gesunden Kontrollpersonen. Diese Studie ergab eine erhöhte Konnektivität von Regionen des DMN zur Amygdala, darunter dem Precuneus (Liao et al., 2010). In ähnlicher Weise zeigte eine weitere Studie, dass Patienten mit Panikstörung ebenfalls eine erhöhte Konnektivität zwischen Amygdala und Precuneus aufweisen (Pannekoek et al., 2013).

Insgesamt weist ein Großteil der Literatur darauf hin, dass die Amygdala-DMN-FC bei Patienten mit affektiven Störungen gestört ist, was häufig mit einem Anstieg der Amygdala-Precuneus-FC einhergeht. Daher könnte die in dieser Arbeit gefundene Abnahme der Amygdala-Precuneus-FC in der Interventionsgruppe eine Rolle bei der Vermittlung der schützenden Wirkung von Bewegung auf Depression spielen. Da es jedoch auch Studien gibt, die eine Abnahme der Amygdala-Precuneus-Konnektivität bei psychischen Erkrankungen festgestellt haben, bedarf es noch weiterer Untersuchungen zur definitiven Klärung des Zusammenhangs.

Der Temporalpol ist ein anatomisches Gebiet am rostralen Ende des Temporallappens, welches an einer Vielzahl von kognitiven Funktionen höherer Ordnung beteiligt ist, darunter visuelle Wahrnehmung, autobiografisches Gedächtnis, Sprache und sozio-emotionale Funktionen (Herlin et al., 2021). Während in mehreren Studien eine Abnahme der grauen Substanz am temporalen Pol bei psychischen Erkrankungen beobachtet wurde, z. B. bei sozialer Phobie (Talati et al., 2013) und MDD (Peng et al., 2011), gibt es nur eine Veröffentlichung hinsichtlich einer veränderten FC: Li et al. 2016 haben eine erhöhte FC

zwischen Amygdala und Temporalpol bei Patienten mit generalisierter Angststörung festgestellt (Li et al., 2016).

Der Befund eines Anstiegs der FC zwischen Amygdala und Temporalpol in der IG passt nicht zu den o.g. Ergebnissen von Li et al., da keine negativen Auswirkungen von Sport zu erwarten waren, sondern eher eine entgegengesetzte präventive Wirkung auf Angststörungen. Da die Veränderungen in der Konnektivität zwischen Amygdala und Temporalpol bei psychischen Störungen bisher nur in einer einzigen Studie näher untersucht wurden, könnten zukünftige Studien zu diesem Thema neue Erkenntnisse liefern.

In den Post-hoc-Analysen konnte gezeigt werden, dass sowohl die Abnahme der Amygdala-Precuneus-Konnektivität als auch die Zunahme der Amygdala-Temporalpol-Konnektivität in der IG hauptsächlich auf eine Veränderung der Konnektivität der rechten Amygdala zurückzuführen ist. Lateralität von Emotionsverarbeitung ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Gainotti (1972) stellte nach Untersuchung von Patienten mit rechtshemisphärischen gegenüber linkshemisphärischen Läsionen die Hypothese der Dominanz der rechten Hemisphäre in der Emotionsverarbeitung auf, äquivalent zur Dominanz der linken Hemisphäre für Sprache (Gainotti, 1972). Die Hypothese wird durch neuere Daten über Patienten mit frontotemporaler Lobärdegeneration (Gainotti, 2019) gestützt. Allerdings konnte eine solche Lateralisierung, zumindest in Bezug auf die Amygdala, in fMRT-Studien nicht bestätigt werden (Baas et al., 2004; Fusar-Poli et al., 2009).

Es scheint auch keine Lateralisierung in der Amygdala für bestimmte emotionsbezogene Aufgaben zu geben, mit Ausnahme der Verarbeitung von Angst, die vorwiegend in der linken Amygdala stattfindet (Hardee et al., 2008). In dieser Hinsicht bleibt die Frage offen, warum die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse hauptsächlich auf Veränderungen in der rechten Amygdala FC zurückzuführen sind.

1.5 Zusammenfassung

Schon lange ist bekannt, dass sich Sport nicht nur auf die körperliche, sondern auch auf die psychische Gesundheit förderlich auswirkt. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden. Während einerseits verschiedene biochemische und soziale Hypothesen diskutiert werden, stellt sich andererseits die Frage nach

der Lokalisation der Prozesse im Gehirn und welche bereits bekannten Netzwerke daran beteiligt sind. Anhand der Aufbereitung, sowie der Prüfung der finalen Stichprobe und Analyse der in der RUNSTUD-Studie gewonnenen Rohdaten wird in dieser Arbeit untersucht, wie regelmäßiger Sport über einen längeren Zeitraum die neuronale Konnektivität der Amygdala als zentrale Schaltstelle für Emotionen beeinflusst. In dieser Studie wurden gesunde, junge Probanden in eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe randomisiert. Während die Kontrollgruppe ihr sportliches Verhalten nicht ändern sollte, führten Probanden der Interventionsgruppe über sechs Monate ein dreimal wöchentliches Intervalltraining (Lauftraining) durch. Jeweils nach 0, 2, 4 und 6 Monaten wurde eine Leistungsdiagnostik durchgeführt, mittels den Fragebögen PANAS, STAI und MoodMeter® der aktuelle neuropsychologische Zustand erfasst und ein funktionelles MRT in Ruhe durchgeführt. Die $\text{relVO}_{2\text{max}}$ als Indikator für die individuelle sportliche Leistungsfähigkeit der Probanden stieg signifikant in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($F(1;71,05) = 37,30$, $p < 0,001$). In den neuropsychologischen Fragebögen konnte kein signifikanter Gruppe x Zeit Interaktionseffekt nachgewiesen werden. In den der funktionellen Konnektivität der Amygdala zeigte sich kein signifikanter Gruppe x Zeit Interaktionseffekt, jedoch Trends im linken mittleren Gyrus cinguli, dem Precuneus und dem linken Temporalpol, sodass explorativ auch die Veränderungen innerhalb der Gruppen über die Zeit untersucht wurden. Hier zeigte sich eine signifikante Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und linkem Temporalpol ($k = 84$ Voxel; F-Statistik = 5,24), sowie eine zunehmende Antikorrelation der funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und bilateralem Precuneus ($k = 102$ Voxel; F-Statistik = -4,86). Bei einer breiten Anzahl an Studien, die dem entgegengesetzte Veränderungen bei psychisch Erkrankten gefunden haben, tragen die hier gefundenen Effekte zum Verständnis des protektiven Effekts von regelmäßigem Sport auf psychische Erkrankungen bei.

1.6 Literaturverzeichnis

Baas D, Aleman A, Kahn RS. Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45: 96-103

Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software.* 2015; 67: 1 - 48

Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage.* 2007; 37: 90-101

Boecker H, Henriksen G, Sprenger T, Miederer I, Willoch F, Valet M, Berthele A, Tölle TR. Positron emission tomography ligand activation studies in the sports sciences: measuring neurochemistry in vivo. *Methods.* 2008; 45: 307-318

Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med.* 2011; 41: 15-28

Chen G, Saad ZS, Britton JC, Pine DS, Cox RW. Linear mixed-effects modeling approach to fMRI group analysis. *NeuroImage.* 2013; 73: 176-190

Chen Y-C, Chen C, Martínez RM, Etner JL, Cheng Y. Habitual physical activity mediates the acute exercise-induced modulation of anxiety-related amygdala functional connectivity. *Scientific Reports.* 2019; 9: 19787

Ciric R, Wolf DH, Power JD, Roalf DR, Baum GL, Ruparel K, Shinohara RT, Elliott MA, Eickhoff SB, Davatzikos C, Gur RC, Gur RE, Bassett DS, Satterthwaite TD. Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *NeuroImage.* 2017; 154: 174-187

Cox RW, Chen G, Glen DR, Reynolds RC, Taylor PA. fMRI clustering and false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114: E3370-e3371

Cullen KR, Westlund MK, Klimes-Dougan B, Mueller BA, Houry A, Eberly LE, Lim KO. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 1138-1147

Dalgleish T. The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004; 5: 583-589

Engen HG, Kanske P, Singer T. The neural component-process architecture of endogenously generated emotion. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017; 12: 197-211

Esteban O, Birman D, Schaer M, Koyejo OO, Poldrack RA, Gorgolewski KJ. MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS One*. 2017; 12: e0184661

Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, Moodie CA, Isik AI, Erramuzpe A, Kent JD, Goncalves M, DuPre E, Snyder M, Oya H, Ghosh SS, Wright J, Durnez J, Poldrack RA, Gorgolewski KJ. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods*. 2019; 16: 111-116

Flodin P, Jonasson LS, Riklund K, Nyberg L, Boraxbekk CJ. Does Aerobic Exercise Influence Intrinsic Brain Activity? An Aerobic Exercise Intervention among Healthy Old Adults. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 267

Fonov V, Evans A, McKinstry R, Almli CR, Collins L. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Neuroimage*. 2009; 47:

Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Allen P, Landi P, Abbamonte M, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi PL. Laterality effect on emotional faces processing: ALE meta-analysis of evidence. *Neurosci Lett*. 2009; 452: 262-267

Fuss J, Steinle J, Bindila L, Auer MK, Kirchherr H, Lutz B, Gass P. A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112: 13105-13108

Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex*. 1972; 8: 41-55

Gainotti G. The Role of the Right Hemisphere in Emotional and Behavioral Disorders of Patients With Frontotemporal Lobar Degeneration: An Updated Review. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 55

Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry*. 2008; 63: 577-586

Gramkow MH, Hasselbalch SG, Waldemar G, Frederiksen KS. Resting State EEG in Exercise Intervention Studies: A Systematic Review of Effects and Methods. *Front Hum Neurosci*. 2020; 14: 155

Hardee JE, Thompson JC, Puce A. The left amygdala knows fear: laterality in the amygdala response to fearful eyes. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2008; 3: 47-54

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-depressions-inventar (BDI). Bern: Huber. 1994:

Herlin B, Navarro V, Dupont S. The temporal pole: From anatomy to function-A literature appraisal. *J Chem Neuroanat*. 2021; 113: 101925

Ho TC, Connolly CG, Henje Blom E, LeWinn KZ, Strigo IA, Paulus MP, Frank G, Max JE, Wu J, Chan M, Tapert SF, Simmons AN, Yang TT. Emotion-Dependent Functional Connectivity of the Default Mode Network in Adolescent Depression. *Biol Psychiatry*. 2015; 78: 635-646

Holmquist S, Mattsson S, Schele I, Nordström P, Nordström A. Low physical activity as a key differentiating factor in the potential high-risk profile for depressive symptoms in older adults. *Depress Anxiety*. 2017; 34: 817-825

Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage*. 2014; 102 Pt 1: 142-151

Ji ES, Lee JM, Kim TW, Kim YM, Kim YS, Kim K. Treadmill exercise ameliorates depressive symptoms through increasing serotonin expression in postpartum depression rats. *J Exerc Rehabil*. 2017; 13: 130-135

Kandola A, Ashdown-Franks G, Stubbs B, Osborn DPJ, Hayes JF. The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019; 257: 748-757

Kirby LAJ, Robinson JL. Affective mapping: An activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Brain Cogn*. 2017; 118: 137-148

Krohne H, Egloff B, Kohlmann C-W, Tausch A. Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica*. 1996; 42: 139-156

Li W, Cui H, Zhu Z, Kong L, Guo Q, Zhu Y, Hu Q, Zhang L, Li H, Li Q, Jiang J, Meyers J, Li J, Wang J, Yang Z, Li C. Aberrant Functional Connectivity between the Amygdala and the Temporal Pole in Drug-Free Generalized Anxiety Disorder. *Front Hum Neurosci*. 2016; 10: 549

Liao W, Qiu C, Gentili C, Walter M, Pan Z, Ding J, Zhang W, Gong Q, Chen H. Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state FMRI study. *PLoS One*. 2010; 5: e15238

Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci.* 2012; 35: 121-143

Maurer A, Klein J, Claus J, Upadhyay N, Henschel L, Martin JA, Scheef L, Daamen M, Schörkmaier T, Stirnberg R, Stöcker T, Radbruch A, Attenberger UI, Reuter M, Boecker H. Effects of a 6-Month Aerobic Exercise Intervention on Mood and Amygdala Functional Plasticity in Young Untrained Subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19:

Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1985; 17: 94-100

Moses J, Steptoe A, Mathews A, Edwards S. The effects of exercise training on mental well-being in the normal population: a controlled trial. *J Psychosom Res.* 1989; 33: 47-61

Murphy C, Jefferies E, Rueschemeyer SA, Sormaz M, Wang HT, Margulies DS, Smallwood J. Distant from input: Evidence of regions within the default mode network supporting perceptually-decoupled and conceptually-guided cognition. *Neuroimage.* 2018; 171: 393-401

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87: 9868-9872

Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ, van der Werff SJ, Demenescu LR, Aleman A, Veltman DJ, Zitman FG, Rombouts SA, van der Wee NJ. Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity. *J Affect Disord.* 2013; 145: 29-35

Peluso MA, Guerra de Andrade LH. Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. *Clinics (Sao Paulo).* 2005; 60: 61-70

Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, Li K. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol.* 2011; 80: 395-399

Reimers CD, Knapp G, Reimers AK. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *J Aging Res.* 2012; 2012: 243958

Rugg MD, Vilberg KL. Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23: 255-260

Rzepa E, McCabe C. Decreased anticipated pleasure correlates with increased salience network resting state functional connectivity in adolescents with depressive symptomatology. *J Psychiatr Res.* 2016; 82: 40-47

Schmidt K, Metzler P. WST-Wortschatztest. Göttingen: Beltz Test. 1992; 16:

Schmitt A, Upadhyay N, Martin JA, Rojas Vega S, Strüder HK, Boecker H. Affective Modulation after High-Intensity Exercise Is Associated with Prolonged Amygdalar-Insular Functional Connectivity Increase. *Neural Plast.* 2020; 2020: 7905387

Sharma A, Madaan V, Petty FD. Exercise for mental health. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006; 8: 106

Siebers M, Biedermann SV, Fuss J. Do Endocannabinoids Cause the Runner's High? Evidence and Open Questions. *Neuroscientist.* 2023; 29: 352-369

Soldner J, Meindl T, Koch W, Bokde ALW, Reiser MF, Möller HJ, Bürger K, Hampel H, Teipel SJ. Strukturelle und funktionelle neuronale Konnektivität bei der Alzheimer-Krankheit. *Der Nervenarzt.* 2012; 83: 878-887

Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. Manual for the state-trait inventory STAI (form Y). Mind Garden, Palo Alto, CA, USA. 1983:

Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res.* 2015; 60: 56-64

TaheriChadorneshin H, Cheragh-Birjandi S, Ramezani S, Abtahi-Eivary SH. Comparing sprint and endurance training on anxiety, depression and its relation with brain-derived neurotrophic factor in rats. *Behav Brain Res.* 2017; 329: 1-5

Talati A, Pantazatos SP, Schneier FR, Weissman MM, Hirsch J. Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. *Biol Psychiatry.* 2013; 73: 75-84

Tang S, Lu L, Zhang L, Hu X, Bu X, Li H, Hu X, Gao Y, Zeng Z, Gong Q, Huang X. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adults and adolescents with major depressive disorder: A comparative meta-analysis. *EBioMedicine.* 2018; 36: 436-445

Tozzi L, Carballedo A, Lavelle G, Doolin K, Doyle M, Amico F, McCarthy H, Gormley J, Lord A, O'Keane V, Frodl T. Longitudinal functional connectivity changes correlate with mood improvement after regular exercise in a dose-dependent fashion. *Eur J Neurosci.* 2016; 43: 1089-1096

Wackerhagen C, Veer IM, Erk S, Mohnke S, Lett TA, Wüstenberg T, Romaniczuk-Seiferth NY, Schwarz K, Schweiger JI, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Heinz A, Walter H. Amygdala functional connectivity in major depression - disentangling markers of pathology, risk and resilience. *Psychol Med.* 2020; 50: 2740-2750

Wollseiffen P, Ghadiri A, Scholz A, Strüder HK, Herpers R, Peters T, Schneider S. Short Bouts of Intensive Exercise During the Workday Have a Positive Effect on Neuro-cognitive Performance. *Stress and Health*. 2016; 32: 514-523

2. Veröffentlichung



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Article

Effects of a 6-Month Aerobic Exercise Intervention on Mood and Amygdala Functional Plasticity in Young Untrained Subjects

Angelika Maurer ^{1,2,*}, Julian Klein ^{1,†}, Jannik Claus ¹, Neeraj Upadhyay ^{1,2}, Leonie Henschel ², Jason Anthony Martin ¹, Lukas Scheef ^{1,2}, Marcel Daamen ², Theresa Schörkmaier ², Rüdiger Stirnberg ², Tony Stöcker ², Alexander Radbruch ³, Ulrike I. Attenberger ⁴, Martin Reuter ² and Henning Boecker ^{1,2}

¹ Clinical Functional Imaging Lab, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; julian.klein@ukbonn.de (J.K.); jannik.claus@ukbonn.de (J.C.); neeraj.upadhyay@ukbonn.de (N.U.); jason.martin@ucc.ie (J.A.M.); scheef@hs-koblenz.de (L.S.); henning.boecker@ukbonn.de (H.B.)

² German Center for Neurodegenerative Diseases, Venusberg-Campus 1, Building 99, 53127 Bonn, Germany; leonie.henschel@dzne.de (L.H.); marcel.daamen@dzne.de (M.D.); theresa.schoerkmaier@dzne.de (T.S.); ruediger.stirnberg@dzne.de (R.S.); tony.stoecker@dzne.de (T.S.); martin.reuter@dzne.de (M.R.)

³ Department of Neuroradiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; alexander.radbruch@ukbonn.de

⁴ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; ulrike.attenberger@ukbonn.de

* Correspondence: angelika.maurer@ukbonn.de

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Maurer, A.; Klein, J.; Claus, J.; Upadhyay, N.; Henschel, L.; Martin, J.A.; Scheef, L.; Daamen, M.; Schörkmaier, T.; Stirnberg, R.; et al. Effects of a 6-Month Aerobic Exercise Intervention on Mood and Amygdala Functional Plasticity in Young Untrained Subjects. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 6078. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106078>

Academic Editor: Wi-Young So

Received: 12 April 2022

Accepted: 14 May 2022

Published: 17 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Acute exercise has beneficial effects on mood and is known to induce modulations in functional connectivity (FC) within the emotional network. However, the long-term effects of exercise on affective brain circuits remain largely unknown. Here, we investigated the effects of 6 months of regular exercise on mood, amygdala structure, and functional connectivity. This study comprised $N = 18$ healthy sedentary subjects assigned to an intervention group (IG; 23.9 ± 3.9 years; 3 trainings/week) and $N = 10$ subjects assigned to a passive control group (CG; 23.7 ± 4.2 years). At baseline and every two months, performance diagnostics, mood questionnaires, and structural and resting-state-fMRI were conducted. Amygdala-nuclei segmentation and amygdala-to-whole-brain FC analysis were performed. Linear mixed effects models and correlation analyses were conducted between FC, $\text{relVO}_{2\text{max}}$, and mood scores. Data showed increases in $\text{relVO}_{2\text{max}}$ exclusively in the IG. Stronger anticorrelation in amygdala-precuneus FC was found, along with a stronger positive correlation in the amygdala-temporal pole FC in the IG after 4 and 6 months, while mood and amygdala volume did not reveal significant interactions. The $\text{relVO}_{2\text{max}}$ /amygdala-temporal pole FC correlated positively, and the amygdala-precuneus/amygdala-temporal pole FC correlated negatively. Findings suggest that exercise induced long-term modulations of the amygdala FC with the precuneus and temporal pole, shedding light on potential mechanisms by which exercise has positive influences on mood-related networks, typically altered in affective disorders.

Keywords: amygdala; functional connectivity; physical activity; exercise; mood; affect; fMRI; structural MRI; randomized controlled study; mental health

1. Introduction

The amygdala is a central component of the limbic system, playing a crucial role in various aspects of emotional behavior. Converging evidence has been gathered in functional neuroimaging studies over the last few decades to support its role as an integral hub region in neuronal networks serving emotion processing. There is meta-analytical evidence for physiological amygdala involvement in a broad range of emotional processes [1], while

amygdala malfunctioning and remote neural circuit dysfunction have been identified as biological disease signatures of mood disorders, e.g. depression [2]. In depressive disorders, decreases in amygdala volume have been reported [3], particularly in unmedicated depressed patients [4]. Another characteristic feature at the functional level is amygdala overactivity [5], indicating hyperactive bottom-up processing in depressive disorders. Further, resting-state functional connectivity (rs-FC) of the amygdala is pathologically altered in adults with depression, suggesting hyperconnectivity between the amygdala and the hippocampus/parahippocampus and ventromedial orbitofrontal cortex (OFC), as well as hypoconnectivity between the amygdala and insula, inferior frontal gyrus (IFG), superior temporal gyrus, caudate, and cerebellum [6]. Adolescent patients with major depressive disorder (MDD) show a hyperconnectivity of the amygdala at rest with the precuneus and the IFG, while the amygdala is hypoconnected with the dorsolateral prefrontal cortex and the right IFG [6].

Recently, exercise has been proposed as an alternative non-pharmacological treatment in affective disorders [7]. Apart from its emerging role in patients, regular physical activity may also protect against the development of depression [8,9]. Given that psychosocial stress is increasing in our challenging and highly-demanding modern society, exercise may be effective in promoting general positive and mood stabilizing effects in healthy subjects.

To further explore the positive effects of long-term exercise on mood in sedentary but otherwise healthy populations, further research is needed. In particular, it seems highly relevant to investigate how regular exercise impacts on amygdala networks. Only recently, studies have begun to disentangle the mechanisms promoting affective changes induced by acute and long-term exercise in healthy subjects: Work from our group reported increases in rs-FC between the amygdala and anterior insula after acute high-intensity exercise, and FC changes correlated positively with the positive affect (PA) scale of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) [10]. Another acute study, not specifically focusing on affective processing but investigating the effects of a single moderate-intensity exercise intervention on rs-FC, was able to show an increase in within-network FC of the affect and reward network (ARN), especially in the amygdala [11]. In a cross-sectional acute study by Ge et al. [12], subjects (males in late adolescence) underwent either a control condition (seated rest) or a single 30-min moderate-intensity exercise training. In each session, an rs-fMRI scan and the Profile of Mood State (POMS) was conducted. Subjects performing aerobic exercise showed increased FC between the right amygdala and the right OFC, and increased amygdala-OFC FC was associated with decreased depression scores. Regarding longitudinal exercise studies, there has been so far only one imaging study focusing on changes in mood (acquired using the POMS) induced by exercise and their relation to resting-state modifications in adults [13]. This study did not reveal any significant changes in the amygdala; however, an increase in rs-FC between the parahippocampal gyrus and the superior temporal gyrus/superior temporal pole was found, being significantly negatively correlated with total mood disturbances of the POMS, thus indicating that a higher FC in these brain areas accompany improvements in mood.

Due to the lack of longitudinal brain imaging studies investigating affective changes in healthy subjects, the present exploratory study aimed to investigate the effects of six months of extensive interval training on amygdala structure and function. Based on the results of the previous literature and the fact that many previous studies converge on the role of the amygdala, we expected changes in amygdala volume and changes in amygdala rs-FC to regions of the emotional network, in particular the insula, OFC, structures of the ARN, and the default mode network (DMN). Data were acquired every two months, allowing us to test when the first changes at the structural and functional levels occurred.

2. Material and Methods

2.1. Participants

In this study, sedentary men and women aged 18–35 years were recruited via flyer distribution at the local university and within social media. Prior to study inclusion, partici-

participants were interviewed regarding their physical activity level using a custom questionnaire acquiring frequency, time, and type of exercise within different life spans (up to 12 years of age, 13–18 years of age, after 18 years of age until inclusion). Subjects with prior histories as competitive athletes and/or regular physical exercise training in the last 2 years preceding this study were excluded. Further exclusion criteria were psychiatric, neurologic, or cardiovascular disease (current or in the past) and MRI contraindications such as pregnancy, claustrophobia, non-removable metal, and tattoos exceeding a certain size.

Participants were informed about the study, and written informed consent was obtained after detailed explanation of all tests, potential discomforts, risks, and procedures employed in the investigation. The study was approved by the Ethics Committee at the Medical Faculty of the Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (no. 370/15), according to national legislation and the Declaration of Helsinki.

2.2. Experimental Procedure

‘RUNSTUD’ is a randomized 6-month exercise intervention study in young healthy sedentary subjects, which included the acquisition of performance diagnostics (PD), MRI (3T and 7T), neuropsychological tests, pain measurements, and blood sampling for epigenetics every 2 months (DRKS-ID: DRKS00021460). The current work focused solely on 3T MRI data and neuropsychological tests in the context of mood. Other examinations of this study were not the focus of the current work.

Demographic characteristics such as age and education level were acquired using a sociodemographic questionnaire, and a verbal intelligence level was estimated via a vocabulary test [14]. Handedness was assessed using the Edinburgh-Handedness-Inventory [15]. Psychiatric questionnaires such as the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., German version 5.0.0; [16]), trait anxiety of the State-Trait-Anxiety Inventory (STAI; [17]), and the Beck Depression Inventory (BDI-I; [18]) were utilized to screen for psychiatric symptomatology. Furthermore, the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND; [19]) and a questionnaire for substance consumption were employed.

Before the start of the study, a medical healthcare check involving an auscultation of the lung and heart, a 12-channel resting electrocardiogram, and an anamnestic questionnaire to exclude major physical health risks for subsequent exercise tests and trainings was performed. Then, subjects were randomly assigned to either the intervention group (IG) or the control group (CG). Due to an expected higher dropout rate for the IG, subjects were assigned in a 2:1 (intervention:control) ratio using the sequential list randomization method. At baseline (T0), all subjects underwent PD in form of a graded exercise test to determine individual fitness, a 3T MRI scan including structural and functional imaging, as well as questionnaires regarding affective behavior: PANAS [20], STAI state, BDI, and MoodMeter® [21]. These measurements were repeated every two months throughout the intervention period (after two (T2), four (T4), and six months (T6)). The IG underwent a 6-month extensive interval training adjusted to individual fitness levels. The CG was instructed not to change their usual habits. An overview of the experimental procedure is presented in Figure 1.

2.3. Performance Diagnostics

The graded exercise test [22] was performed at T0, T2, T4, and T6 on a treadmill (PPS S70, Woodway GmbH, Weil am Rhein, Germany) with an initial speed of 6 km/h (incline set to 1%). Running speed was increased by 1 km/h every 3 min until volitional exhaustion. Oxygen uptake (VO_2), metabolic respiratory exchange ratio (RER), and heart rate (HR) were recorded (Cortex meta-analyzer 3B, Leipzig, Germany, and Polar A360, Kempele, Finland). Capillary blood samples were collected from the fingertip during the last 15 s of each stage. The 20 μL capillary blood was mixed with 1 mL of hemolysis solution of the EBIO plus system and amperometric-enzymatically analyzed with EBIOplus (EKF Diagnostic, Magdeburg, Germany) to determine lactate concentration. At the same time, perceived exertion (RPE) was assessed using the 6-to-20 point Borg scale [23]. Voluntary

exhaustion was defined as reaching at least two of the following criteria: level off in VO_2 , $\text{RER} \geq 1.10$, high blood lactate levels (≥ 8 mmol/L), RPE of ≥ 18 , and/or HR of ± 10 bpm of the age-predicted maximum ($220 - \text{age}$) [24]. In addition, $\text{relVO}_{2\text{max}}$ was determined as the highest 30-s moving average of VO_2 divided by body mass (mL/min/kg).

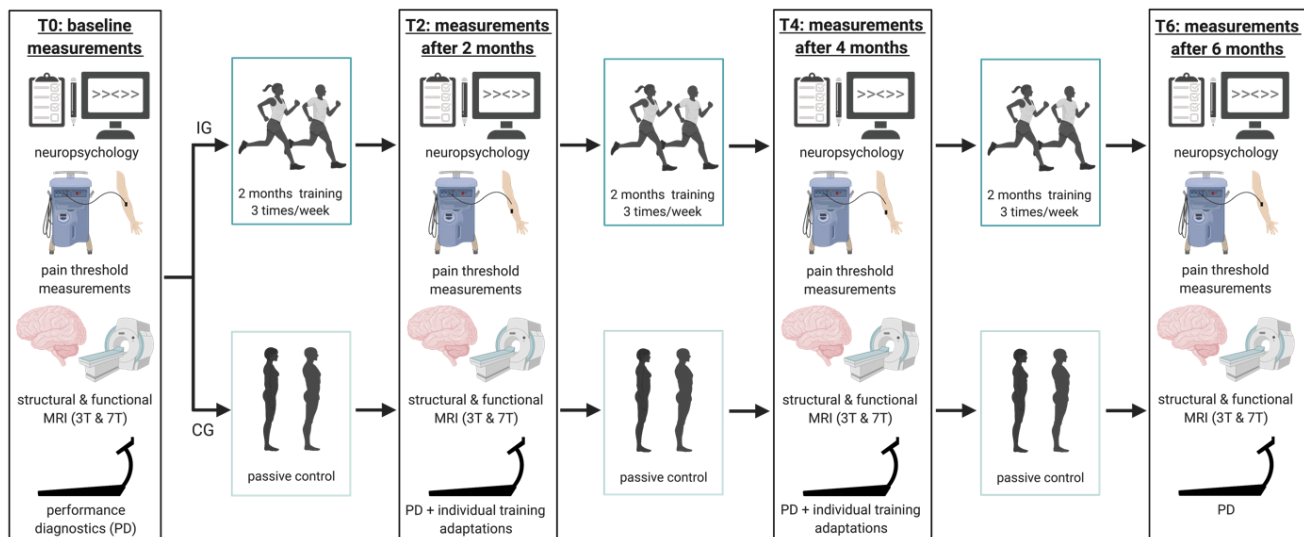


Figure 1. Study design. Figure created with [Biorender.com](https://biorender.com).

2.4. Intervention

During the intervention phase, subjects in the IG were required to complete 3 training sessions per week lasting 25–45 min. Of these, two running sessions per week were supervised on the treadmill in the laboratory environment, and one was performed at home in a flat terrain. Endurance training for the IG was designed as extensive interval training with 3- to 5-min intervals at 75–80% of HR_{max} and a 3- to 5-min active recovery with six to eight repetitions. Training intensity was individualized and adapted after each PD (2 and 4 months after baseline). Participants in the CG (passive control) were instructed to maintain their usual lifestyle (diet and exercise habits). Both groups were asked to wear a fitness tracker (Polar A360, Kempele, Finland) and to record any physical activity with the tracker. In the IG, the fitness tracker was additionally used to validate exercise performance.

2.5. Questionnaires

The BDI-I is a psychiatric self-report inventory with 21 items for the detection of depression and can be used to classify the respondent into the levels of no depression (0–10 points), mild to moderate level of depressive symptoms (11–17 points), ≥ 18 clinically relevant. The BDI was used for sample characterization only and to exclude depressive symptoms during the course of the study.

The STAI is an instrument for measuring anxiety and consists of two scales, each with 20 items. They are used to capture the intensity of current anxiety sensations (state-anxiety) and anxiety as a personality trait (the frequency of anxiety sensations in general; trait-anxiety). Items are rated on a 4-point Likert scale ranging from 1 “not at all” to 4 “very much”. Results can range from 20 “no anxiety” to 80 “maximum intensity of anxiety”. According to the original English version, clinically relevant anxiety scores are ≥ 39 [25].

The PANAS measures positive and negative affect (NA) with 10 items per subscale. A 5-point Likert scale ranging from 1 “not at all” to 5 “very much” is used.

The MoodMeter[®] is a German questionnaire that is used to assess exercise-related mood changes [21]. A total of 32 adjectives on a 6-point Likert scale ranging from 0 “not at all” to 5 “completely” can be used to calculate 3 dimensions (perceived physical state (PEPS), psychological strain (PSYCHO), and motivational state (MOT)) with 4 sub-dimensions each (PEPS: physical energy, physical fitness, physical health, physical flexibility; PSYCHO:

positive mood, calmness, recovery, relaxation; MOT: willingness to seek contact, social acceptance, readiness to strain, self-confidence).

2.6. MRI Acquisition

At each timepoint, subjects underwent a 3T MRI Scan at a SIEMENS MAGNETOM Skyra MRI (32 channel head-coil) located at the German Centre for Neurodegenerative Diseases in Bonn. Before each scan, participants were informed by a physician and screened for contraindications. Female participants were additionally tested for pregnancy. Within each scan, an inhouse-developed 3D echo-planar imaging sequence with $1 \times 4_{z2}$ blipped-CAIPI sampling [26] was used to acquire rapid blood-oxygen-level-dependent fMRI timeseries with the following specifications: TR = 570 ms, TE = 30 ms, voxel size = $3 \times 3 \times 3$ mm, field-of-view = $192 \times 192 \times 144$ mm, water-selective excitation flip angle = 15° combined with spectral adiabatic fat inversion recovery, phase partial Fourier factor 7/8, semi-elliptical sampling [27], 48 slices per slab. Participants were asked to close their eyes and think of nothing in particular during the 10-min scan. Further, field mapping was performed with a double-echo spoiled gradient echo sequence (TR = 508 ms, TE = 4.92/7.38 ms, voxel size: $3 \times 3 \times 3$ mm, flip angle 60°). Finally, anatomical T1w images were acquired using an inhouse-developed MP-RAGE sequence with $1 \times 3_{z1}$ CAIPIRINHA and elliptical sampling [28] with the following specifications: sagittal slice orientation, voxel size = $1 \times 1 \times 1$ mm, field-of-view = $192 \times 192 \times 144$ mm, TR = 2.5 s, TI = 1.1 s, TE = 5 ms, flip angle = 7° , total scan duration: 2 min 53 s.

2.7. Amygdala Segmentation

T1w images were visually inspected for motion and acquisition artifacts and then automatically segmented using the longitudinal stream [29] in FreeSurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>; accessed on 2 April 2022). Therein, an unbiased within-subject template space and image was created using robust, inverse consistent registration [30]. Common information from this within-subject template was then used to initialize several of the processing steps of the cross-sectional FreeSurfer pipeline (e.g., skull stripping, Talairach transformation, atlas registration, as well as spherical surface maps and parcellations), significantly increasing the reliability and statistical power of the longitudinal stream.

Amygdala nuclei segmentation was performed using the hippocampal subfields and amygdala nuclei module in FreeSurfer 7.0. Details on the procedure and amygdala nuclei segmentation can be found online (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/HippocampalSubfieldsAndNucleiOfAmygdala>; accessed on 2 April 2022). Volumes were obtained of the whole left and right amygdala and 9 bilateral subfields, including seven nuclei (lateral nucleus, basal nucleus, accessory basal nucleus, central nucleus, medial nucleus, cortical nucleus, and paralaminar nucleus) and two transition areas (anterior amygdaloid area and corticoamygdaloid transition). Further, the estimated total intracranial volume (eTIV) was determined for each subject [31]. Afterwards, a visual quality control of the automatic amygdala segmentation was performed using the ENIGMA quality control protocol (<http://enigma.ini.usc.edu/>; accessed on 2 April 2022).

2.8. fMRI Data Preprocessing

Quality control of the raw MRI data was performed using MRIQC [32]. For the preprocessing, the standard pre-processing pipeline available in the fMRIPrep 20.0.6 toolbox [33], which is based on Nipype 1.4.2 [34], was used.

2.8.1. Anatomical Data Preprocessing

A total of 4 T1-weighted (T1w) images were found within the input BIDS dataset. All of them were corrected for intensity non-uniformity (INU) with N4BiasFieldCorrection [35], distributed with ANTs 2.2.0 ([36], RRID:SCR_004757). The T1w-reference was then skull-stripped with a Nipype [34] implementation of the antsBrainExtraction.sh workflow (from ANTs), using OASIS30ANTs as the target template. Brain tissue segmentation of cerebrospinal fluid (CSF),

white-matter (WM), and gray-matter (GM) was performed on the brain-extracted T1w using fast (FSL 5.0.9, RRID:SCR_002823, [37]). A T1w-reference map was computed after registration of 4 T1w images (after INU-correction) using `mri_robust_template` (FreeSurfer 6.0.1, [30]). Brain surfaces were reconstructed using `recon-all` (FreeSurfer 6.0.1, RRID:SCR_001847, [38]), and the brain mask estimated previously was refined with a custom variation of the method to reconcile ANTs-derived and FreeSurfer-derived segmentations of the cortical gray-matter of Mindboggle (RRID:SCR_002438, [39]). Volume-based spatial normalization to standard space (MNI152NLin2009cAsym [40]) was performed through nonlinear registration with `antsRegistration` (ANTs 2.2.0), using brain-extracted versions of both the T1w reference and the T1w template.

2.8.2. Functional Data Preprocessing

For each of the rs-fMRI runs, the first seventeen rs-fMRI volumes were removed as dummy scans. For each of the 4 BOLD runs found per subject, the following preprocessing was performed. First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using a custom methodology of fMRIPrep. A field map was estimated based on a phase-difference map calculated with a dual-echo GRE (gradient-recall echo) sequence, processed with a custom workflow of SDCFlows inspired by the `epidewarp.fsl` script and further improvements in HCP Pipelines [41]. The field map was then co-registered to the target EPI (echo-planar imaging) reference run and converted to a displacement field map (amenable to registration tools such as ANTs) with FSL's `fugue` and other SDCflows tools. Based on the estimated susceptibility distortion, a corrected EPI reference was calculated for a more accurate co-registration with the anatomical reference. The BOLD reference was then co-registered to the T1w reference using `bbregister` (FreeSurfer), which implements boundary-based registration [42]. Co-registration was configured with six degrees of freedom. Head-motion parameters with respect to the BOLD reference (transformation matrices and six corresponding rotation and translation parameters) were estimated before any spatiotemporal filtering using `mcflirt` (FSL 5.0.9, [43]). The BOLD time-series were resampled onto their original, native space by applying a single, composite transform to correct for head-motion and susceptibility distortions. These resampled BOLD time-series will be referred to as preprocessed BOLD in the original space or just preprocessed BOLD. The BOLD time-series were resampled into standard space, generating a preprocessed BOLD run in MNI152NLin2009cAsym space. First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using the custom methodology of fMRIPrep. Several confounding time-series were calculated based on the preprocessed BOLD: framewise displacement (FD), DVARS, and three region-wise global signals. FD and DVARS were calculated for each functional run, both using their implementations in Nipype (following the definitions by Power et al. [44]). The three global signals were extracted within the CSF, the WM, and the whole-brain masks.

Additionally, a set of physiological regressors were extracted to allow for component-based noise correction (CompCor, [45]). Principal components were estimated after high-pass filtering the preprocessed BOLD time-series (using a discrete cosine filter with a 128 s cut-off) for the two CompCor variants: temporal (tCompCor) and anatomical (aCompCor). tCompCor components were then calculated from the top 5% variable voxels within a mask covering the subcortical regions. This subcortical mask was obtained by heavily eroding the brain mask, which ensures it does not include cortical GM regions.

For aCompCor, components were calculated within the intersection of the aforementioned mask and the union of CSF and WM masks calculated in the T1w space, after their projection to the native space of each functional run (using the inverse BOLD-to-T1w transformation). For each CompCor decomposition, the *k* components with the largest singular values were retained, such that the retained components' time-series were sufficient to explain 50 percent of variance across the nuisance mask (CSF, WM, combined, or temporal). The remaining components were dropped from consideration. The head-motion estimates calculated in the correction step were also placed within the corresponding confounds file.

The confound time-series derived from the head motion estimates and global signals were expanded with the inclusion of temporal derivatives and quadratic terms for each [46]. Frames that exceeded a threshold of 0.5 mm FD or 1.5 standardized DVARS were annotated as motion outliers. In the denoising step, the aCompCor method, which performs well in removing cardiac and respiratory noise [47,48], was used. After smoothing the pre-processed data (5 mm FWHM), it was opted for removal of 10 aCompCor components, eight cosine function values, and 12 head motion parameters in a single step using the 3dTproject function from the AFNI toolbox [49,50].

The above boilerplate text was automatically generated by fMRIPrep with the express intention that users should copy and paste this text into their manuscripts unchanged. It is released under the CC0 license.

2.8.3. Seed-to-Whole-Brain Analysis

In order to perform a seed-to-whole-brain analysis of changes in the amygdala FC, right and left amygdala seed regions were defined using the Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas [51] and merged to one bilateral amygdala seed. Afterwards, dual regression [52] was applied using the bilateral amygdala seed. This resulted in subject- and timepoint-specific whole-brain regression maps with respect to the bilateral amygdala.

2.9. Statistical Analysis

To Test for Baseline Differences between Groups, Participants' Characteristics Were Analyzed Using an Independent *t*-Test Using SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.9.1. Physiological, Behavioral and Structural Data

For the analysis of physiological (relVO_{2max}), behavioral (PANAS, STAI state and MoodMeter[®]), and structural MRI (amygdala nuclei) data, a linear mixed effects (LME) model was used (package lme4 [53]; software: RStudio (<http://www.rstudio.com/>; accessed on 2 April 2022). The covariates age and sex (as fixed effects) and a random intercept were added to account for random individual level effects. Additionally, the eTIV was added as a covariate to account for individual brain sizes for the analysis of the structural data. In the case of significant main effects (time, group or time by group interaction), an additional LME model with time as categorical variable was set up. This enabled us to calculate post hoc tests between timepoints within each group and between groups at each timepoint. Post hoc tests were performed using the emmeans package [54], and the multivariate *t*-distribution method was used to adjust *p*-values. The degrees-of-freedom method was Kenward-Roger [55]. Results of the post hoc tests were reported with Cohen's *d* as an effect size [56].

2.9.2. Resting-State Functional Connectivity

Whole-brain regression maps were inserted in an LME model using AFNI's 3dLMEr toolbox (https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/3dLMEr.html; accessed on 2 April 2022), investigating the longitudinal FC changes between the amygdala and the rest of the brain. The covariates age and sex (as fixed effects) and a random intercept were added to account for random individual level effects. The cluster level FWE method 3dClustSim (https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/3dClustSim.html; accessed on 2 April 2022) was used to identify significant clusters of main effects and post hoc analyses. Clusters were considered significant at a voxel-level $p < 0.001$ (uncorrected) and at an alpha-level < 0.05 . Additionally, post hoc comparisons between timepoints within each group (paired *t*-test) and between groups (independent *t*-test) were performed and corrected for multiple comparisons (Bonferroni) using SPSS. Finally, for exploratory analysis, a more liberal threshold of $p < 0.001$ uncorrected with a cluster size (*k*) of $k \geq 10$ voxels was set to search for trends.

2.9.3. Correlation Analyses

Explorative correlation analyses between the change in FC of the amygdala, in $\text{relVO}_{2\text{max}}$, and possible significant behavioral changes (PANAS, STAI state and/or MoodMeter[®]) were performed. Therefore, differences between T0 and T2, T0 and T4, and T0 and T6 were calculated by subtracting baseline values from the follow-up assessments. Due to the small sample sizes, we only correlated the values of both groups (IG and CG) together. Results of $p < 0.05$ (two-tailed) were considered significant.

3. Results

3.1. Participants

27 subjects in the IG and 15 subjects in the CG received the allocated intervention. During the course of the study, 14 subjects dropped out within the first four months or needed to be excluded from the final analyses. The reasons were loss of interest or not enough time ($N = 9$), elevated BDI in the course of the study ($N = 2$), injury due to private activities ($N = 1$), not possible to perform 3T measurement ($N = 1$), or not enough training counts due to illness ($N = 1$). This resulted in a final sample size of $N = 28$ subjects: $N = 18$ in the IG and $N = 10$ in the CG. Moreover, MRI scans could not be performed at T6 for two subjects due to newly appearing MRI contraindications ($N = 1$) and a dropout after T4 ($N = 1$), resulting in $N = 26$ subjects (IG: $N = 16$, CG: $N = 10$) for T6. Only one subject in the exercise group was a smoker (FTND value: 4, indicating a low level of dependence on nicotine). Participants' characteristics are summarized in Table 1. The independent t -test showed no significant baseline differences between groups for the presented variables.

Table 1. Descriptive characteristics at baseline.

Variable	Intervention $N = 18$ (m/f: 7/11)	Control $N = 10$ (m/f: 6/4)	p -Values Independent t -Test *
Age [years]	23.9 ± 3.9	23.7 ± 4.2	0.879
Height [cm]	173.6 ± 12.1	176.9 ± 7.9	0.447
Weight [kg]	69.9 ± 15.1	71.2 ± 14.1	0.816
BMI [kg/m^2]	23.1 ± 3.7	22.7 ± 3.6	0.771
HR_{max} [bpm]	198.5 ± 7.6	200.8 ± 8.5	0.467
$\text{relVO}_{2\text{max}}$ [$\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$]	38.5 ± 3.4	41.7 ± 7.5	0.232
Education [years]	16.3 ± 3.1	15.8 ± 3.1	0.730
EHl [L.Q.]	74.2 ± 16.2	79.5 ± 13.3	0.390
BDI	2.6 ± 3.4	1.4 ± 1.5	0.224
STAI trait	33.9 ± 9.3	31.1 ± 5.8	0.390
WST IQ	107.0 ± 9.9	107.3 ± 8.8	0.937

Data presented as mean $\pm$ standard deviation. BDI = Beck Depression Inventory (0–10 points: no depression, 11–17 points: mild to moderate level of depressive symptoms, ≥ 18 clinically relevant); BMI = body mass index; HR_{max} = maximum heart rate in performance diagnostic; EHl = Edinburgh-Handedness-Inventory; WST IQ = verbal intelligence quotient of the German vocabulary test; L.Q. = Laterality Quotient (a value $> +40$ indicates right-handedness); $\text{relVO}_{2\text{max}}$ = maximum oxygen consumption relative to body weight; STAI trait = trait anxiety of the State-Trait Anxiety Inventory (clinically relevant anxiety scores are ≥ 39); * two-sided.

3.2. Physiological Data— $\text{relVO}_{2\text{max}}$

The IG performed, on average, 60.0 ± 11.1 ($77 \pm 14\%$) trainings out of 78 planned. Due to artifacts, $\text{relVO}_{2\text{max}}$ values of two participants in the IG could not be determined. These participants were therefore excluded from the analysis of the $\text{relVO}_{2\text{max}}$ data.

Data showed an increase in $\text{relVO}_{2\text{max}}$ in the IG and a slight decrease in the CG (Figure 2). The LME model for examining the effects of the exercise intervention on $\text{relVO}_{2\text{max}}$ revealed a significant effect of time ($F(1,71.05) = 11.91$, $p < 0.001$) and time by group interaction ($F(1,71.05) = 37.30$, $p < 0.001$). However, there was no significant effect of group ($F(1,25.04) = 0.22$, $p = 0.641$). Moreover, a significant effect of sex was found ($F(1,22.00) = 17.26$, $p < 0.001$), indicating higher $\text{relVO}_{2\text{max}}$ values in males than in females. Age had no significant impact on $\text{relVO}_{2\text{max}}$ ($F(1,22.00) = 0.01$, $p = 0.919$).

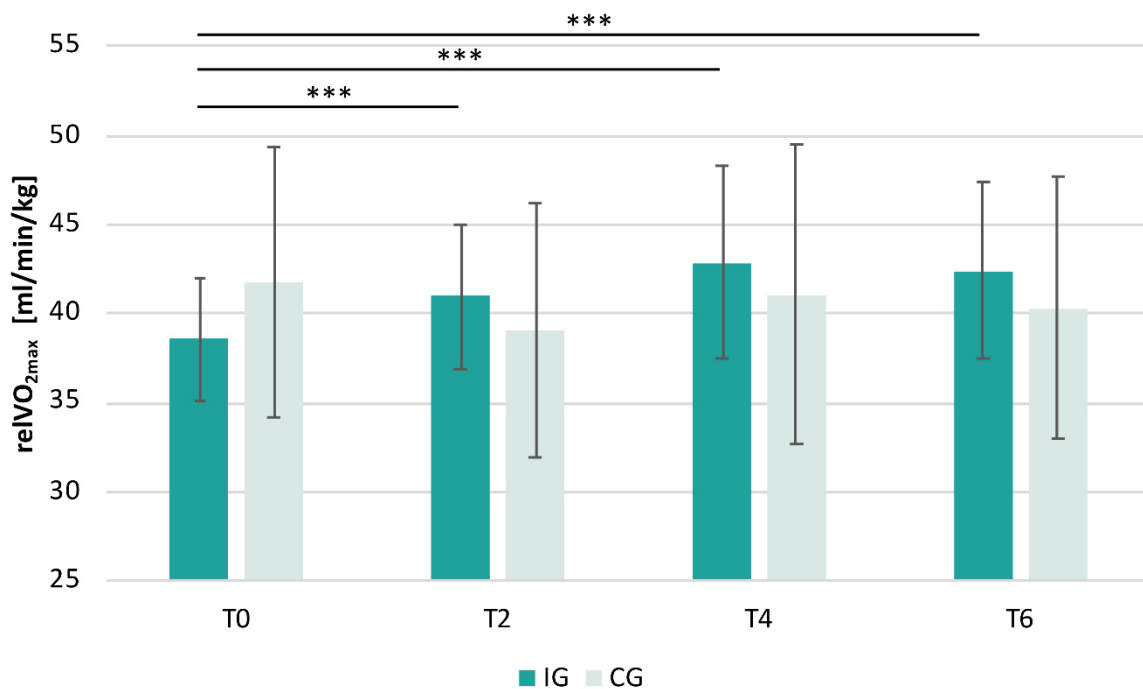


Figure 2. Change of $\text{relVO}_{2\text{max}}$ over time in IG and CG. Mean $\pm$ standard deviation; number of subjects in the IG at T0: $N = 16$, T2: $N = 16$, T4: $N = 16$, T6: $N = 15$ and in the CG at T0: $N = 10$, T2: $N = 7$, T4: $N = 9$, T6: $N = 10$. *** $p < 0.001$.

Post hoc tests within the IG showed a significant increase in $\text{relVO}_{2\text{max}}$ from T0 to T2 ($t(67.0) = 4.06$, $p < 0.001$, $d = 1.44$), T0 to T4 ($t(67.0) = 7.26$, $p < 0.001$, $d = 2.57$), and T0 to T6 ($t(67.1) = 7.20$, $p < 0.001$, $d = 2.60$). In the CG, no significant changes were detected (T0 to T2: $t(67.4) = -1.07$, $p = 0.707$, $d = -0.55$; T0 to T4: $t(67.2) = -0.83$, $p = 0.840$, $d = -0.39$; T0 to T6: $t(67.0) = -1.92$, $p = 0.231$, $d = -0.86$). Comparing IG with CG revealed no significant differences at T0 ($t(26.5) = -0.78$, $p = 0.681$, $d = -0.90$), T2 ($t(28.6) = 0.93$, $p = 0.579$, $d = 1.08$), T4 ($t(27.1) = 1.78$, $p = 0.164$, $d = 2.05$), and T6 ($t(26.7) = 2.22$, $p = 0.072$, $d = 2.56$).

3.3. Questionnaires

3.3.1. STAI State

The STAI state showed a decrease in both groups from T0 to T6 (Table 2). The LME model for examining the effects of the exercise intervention on the STAI state revealed a significant effect of time ($F(1,74.16) = 8.53$, $p = 0.005$). However, there was no significant effect of group ($F(1,33.65) = 0.07$, $p = 0.795$) or time by group interaction ($F(1,74.15) = 0.01$, $p = 0.936$). A significant effect of sex was found ($F(1,24.07) = 4.80$, $p = 0.038$), indicating higher anxiety values in males than in females. Age had no impact on the STAI state ($F(1,23.87) = 0.17$, $p = 0.682$).

Post hoc pairwise comparisons revealed no significant effects in either of the groups (IG: T0 to T2 ($t(70.4) = -0.67$, $p = 0.908$, $d = -0.24$), T0 to T4 ($t(70.0) = -1.02$, $p = 0.740$, $d = -0.34$, T0 and T6 ($t(70.2) = -2.62$, $p = 0.052$, $d = -0.89$)); CG: T0 to T2 ($t(71.0) = -2.60$, $p = 0.053$, $d = -1.32$), T0 to T4 ($t(70.6) = -0.81$, $p = 0.848$, $d = -0.38$), T0 to T6 ($t(70.0) = -2.40$, $p = 0.086$, $d = -1.08$).

The PANAS PA showed slight increases over time (Table 2); however, no significant main effects were detected (time: $F(1,74.25) = 1.15$, $p = 0.287$; group: $F(1,33.31) = 0.08$, $p = 0.776$; time by group interaction: $F(1,74.25) = 0.00$, $p = 0.951$). Sex also showed no significant effect ($F(1,24.17) = 3.49$, $p = 0.074$). However, the variable age revealed a significant effect ($F(1,23.97) = 7.97$, $p = 0.009$), indicating that older individuals had higher PA scores than younger individuals.

Table 2. Behavioral data of the mood questionnaires. Mean $\pm$ standard deviation values for both groups (IG and CG) and for each timepoint (baseline (T0), after two (T2), four (T4), and six (T6) months).

Questionnaire	Dimension	Group	T0	T2	T4	T6
STAI	State anxiety	Intervention	33.3 $\pm$ 6.7	31.3 $\pm$ 5.9	32.1 $\pm$ 8.5	29.5 $\pm$ 5.4
		Control	35.9 $\pm$ 7.3	31.6 $\pm$ 3.3	34.7 $\pm$ 5.0	32.2 $\pm$ 5.2
PANAS	Positive affect scale	Intervention	28.4 $\pm$ 6.4	27.1 $\pm$ 7.1	26.5 $\pm$ 7.4	30.1 $\pm$ 8.5
		Control	25.4 $\pm$ 6.9	27.6 $\pm$ 7.4	25.9 $\pm$ 5.7	26.9 $\pm$ 7.0
	Negative affect scale	Intervention	11.6 $\pm$ 1.6	10.9 $\pm$ 1.1	11.7 $\pm$ 2.5	10.8 $\pm$ 1.3
		Control	12.7 $\pm$ 3.3	11.3 $\pm$ 1.5	11.2 $\pm$ 1.7	11.2 $\pm$ 2.1
MoodMeter®	PEPS	Intervention	3.4 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.6
		Control	3.1 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.7
	Physical energy	Intervention	3.9 $\pm$ 1.1	4.0 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 1.1	3.8 $\pm$ 1.1
		Control	4.0 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 0.7
	Physical fitness	Intervention	2.5 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 0.9
		Control	2.0 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 1.2
	Physical health	Intervention	4.4 $\pm$ 0.6	4.4 $\pm$ 0.7	4.3 $\pm$ 0.8	4.5 $\pm$ 0.6
		Control	4.0 $\pm$ 0.9	3.6 $\pm$ 1.0	3.8 $\pm$ 1.0	4.2 $\pm$ 1.0
	Physical flexibility	Intervention	2.9 $\pm$ 1.1	3.2 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.9	3.5 $\pm$ 0.7
		Control	2.3 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 1.0	2.4 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.9
	PSYCHO	Intervention	3.6 $\pm$ 1.1	3.8 $\pm$ 0.7	3.6 $\pm$ 1.0	3.7 $\pm$ 0.9
		Control	3.6 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 1.0	3.5 $\pm$ 0.7	3.6 $\pm$ 0.8
	Positive mood	Intervention	3.6 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.3	3.8 $\pm$ 1.1
		Control	3.2 $\pm$ 1.2	3.5 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1.1	3.4 $\pm$ 0.9
	Calmness	Intervention	4.0 $\pm$ 0.9	4.3 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 0.9
		Control	3.7 $\pm$ 1.3	3.9 $\pm$ 0.9	3.6 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.0
	Recovery	Intervention	3.2 $\pm$ 1.4	3.3 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.2	3.4 $\pm$ 1.1
		Control	3.4 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 1.1
	Relaxation	Intervention	3.6 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 1.1	3.4 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 1.4
		Control	4.1 $\pm$ 0.8	4.1 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 0.9
	MOT	Intervention	3.3 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.7
		Control	2.7 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 1.1
	Willingness to seek contact	Intervention	3.6 $\pm$ 0.8	3.4 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 1.0
		Control	2.6 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 1.4
	Social acceptance	Intervention	3.5 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.9	3.8 $\pm$ 0.9
		Control	3.1 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 1.3	3.1 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1.5
	Readiness to strain	Intervention	2.9 $\pm$ 1.3	3.1 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 1.0	2.8 $\pm$ 1.1
		Control	2.4 $\pm$ 0.9	2.1 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 1.0
	Self-confidence	Intervention	3.1 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 0.7
		Control	2.8 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 1.1	3.1 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.1

MOT = motivational state, NA = negative Affect, PANAS = Positive and Negative Affect Scale, PA = positive affect, PEPS = perceived physical state, PSYCHO = psychological strain, STAI = state-trait anxiety inventory.

The PANAS NA score showed slight decreases over time in both groups (Table 2), resulting in a significant main effect of time ($F(1,73.99) = 5.09, p = 0.027$). No other significant main effects were found (group: $F(1,52.08) = 0.97, p = 0.329$; time by group interaction: $F(1,73.97) = 1.34, p = 0.250$, age: $F(1,23.17) = 1.27, p = 0.272$; sex: $F(1,23.73) = 1.99, p = 0.171$).

Post hoc tests revealed no significant effects in either of the groups when comparing the timepoints: T0 and T2 (IG: $t(71.3) = -0.91, p = 0.801, d = -0.32$; CG: $t(72.7) = -1.78, p = 0.291, d = -0.90$), T0 and T4 (IG: $t(70.1) = 0.21, p = 0.997, d = 0.07$; CG: $t(71.4) = -2.09, p = 0.167$,

$d = -0.97$), and T0 and T6 (IG: $t(70.5) = -1.34$, $p = 0.541$, $d = -0.45$; CG: $t(70.1) = -2.15$, $p = 0.148$, $d = -0.96$).

3.3.2. MoodMeter®

MoodMeter® statistics revealed a main effect of time for the subdimensions physical fitness and physical flexibility and an effect of age in physical fitness. Values of the MoodMeter® dimensions are summarized in Table 2, and statistics of the main effects are summarized in Table 3. Post hoc tests are reported in the supplement.

3.4. Structural MRI

The analysis of structural changes in the amygdala and its subfields did not reveal any exercise-induced changes. However, single main effects of age and group were found. Data and statistics are summarized in the supplement (Figures S1 and S2; Tables S1 and S2).

3.5. Functional Connectivity

FC analyses revealed no significant main effects (time, group, or time by group interaction) for the bilateral amygdala seed. To search for trends the threshold exploratively was set to $p < 0.001$ uncorrected with a cluster size threshold of $k \geq 10$ voxels. With the lower threshold, the time by group interaction showed an effect in the left middle cingulate cortex (peak voxel: $[-8 -40 44]$; $k = 47$), the precuneus (peak voxels: $[6 -48 44]$, $k = 16$ and $[0 -54 52]$, $k = 13$), and the left temporal pole (peak voxels: $[-32 4 -16]$, $k = 19$ and $[-48 20 -26]$, $k = 12$) (Figure 3a). Furthermore, the effect of time revealed an effect in the precuneus (peak voxel: $[0 -68 50]$, $k = 23$), the right superior parietal lobule (peak voxel: $[30 -64 52]$, $k = 21$), and the right parahippocampal gyrus (peak voxel: $[14 -8 -20]$, $k = 11$) (Figure 3b).

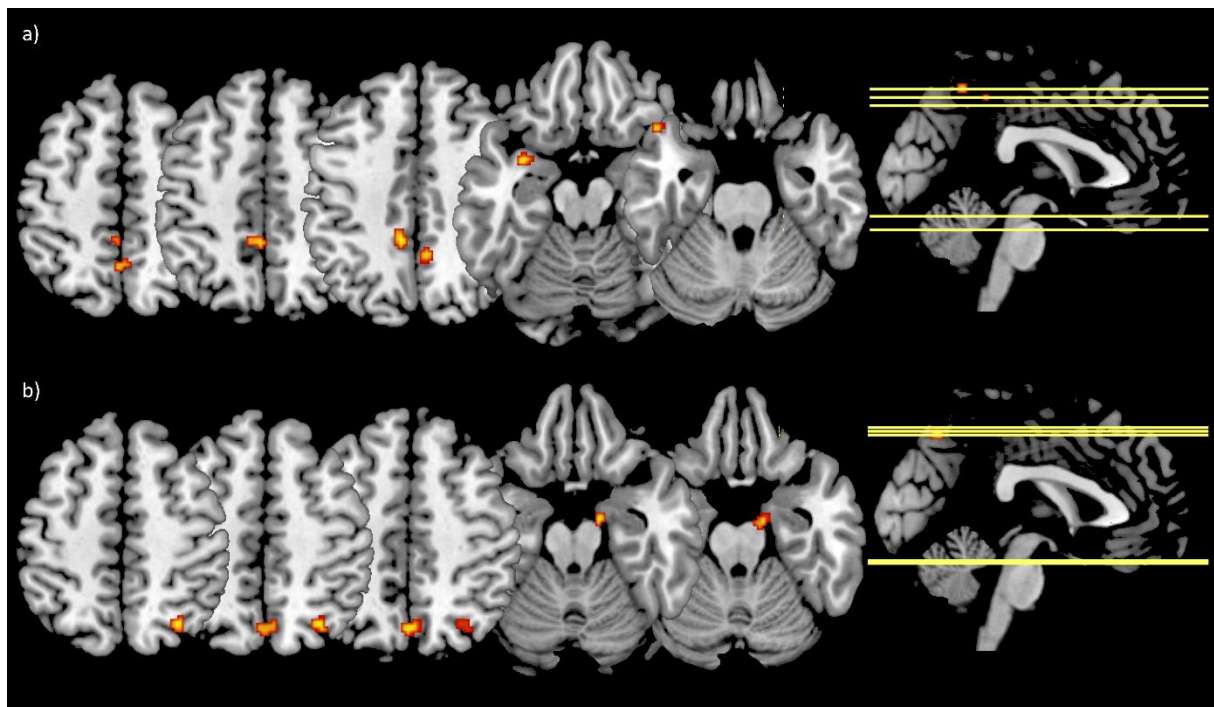


Figure 3. Main effects of the LME model for the bilateral amygdala FC changes. (a) Showing the clusters (red-yellow) derived from the time by group interaction within the left middle cingulate cortex, the precuneus, and the left temporal pole; (b) shows the clusters (red-yellow) from the main effect of time within the precuneus, the right superior parietal lobule, and the right parahippocampal gyrus; threshold: $p < 0.001$ uncorrected, $k \geq 10$ voxels; IG: $N = 18$ ($N = 16$ at T6), CG: $N = 10$.

Table 3. Statistics of the MoodMeter[®] questionnaire.

Dimension	Effect of Time			Effect of Group			Time × Group Interaction			Effect of Sex			Effect of Age		
	df	F	<i>p</i> -Value	df	F	<i>p</i> -Value	df	F	<i>p</i> -Value	df	F	<i>p</i> -Value	df	F	<i>p</i> -Value
Perceived physical state (PEPS)	1, 73.18	3.66	0.060	1, 40.87	1.81	0.187	1, 73.17	0.03	0.868	1, 23.87	0.37	0.551	1, 23.53	1.57	0.223
Physical energy	1, 72.84	0.00	0.950	1, 46.15	0.36	0.550	1, 72.83	0.58	0.447	1, 23.43	1.34	0.260	1, 22.98	0.18	0.673
Physical fitness	1, 73.54	7.58	0.007 **	1, 37.81	2.20	0.146	1, 73.53	0.35	0.558	1, 24.30	0.06	0.808	1, 24.02	4.46	0.045 *
Physical health	1, 73.34	0.77	0.384	1, 36.13	2.59	0.116	1, 73.34	0.49	0.488	1, 24.13	0.02	0.896	1, 23.88	0.08	0.780
Physical flexibility	1, 73.56	6.40	0.014 *	1, 48.43	3.43	0.070	1, 73.55	0.17	0.685	1, 24.12	0.39	0.540	1, 23.64	2.73	0.112
Psychological strain (PSYCHO)	1, 73.30	0.00	0.951	1, 44.48	0.01	0.932	1, 73.29	0.00	0.953	1, 23.29	1.72	0.202	1, 23.52	1.74	0.200
Positive mood	1, 73.42	0.27	0.605	1, 38.31	0.26	0.610	1, 73.41	0.03	0.862	1, 24.17	4.05	0.056	1, 23.88	3.37	0.079
Calmness	1, 73.78	0.60	0.442	1, 47.31	1.22	0.276	1, 73.77	0.08	0.781	1, 24.38	0.69	0.416	1, 23.92	0.37	0.550
Recovery	1, 73.34	0.06	0.808	1, 52.48	0.35	0.558	1, 73.33	0.84	0.363	1, 23.82	0.99	0.330	1, 23.26	0.76	0.391
Relaxation	1, 73.15	0.50	0.484	1, 70.58	1.20	0.277	1, 73.13	0.31	0.581	1, 23.22	0.21	0.651	1, 22.30	1.11	0.304
Motivational state (MOT)	1, 73.29	3.10	0.083	1, 32.77	2.75	0.107	1, 73.28	0.19	0.668	1, 24.13	1.42	0.246	1, 23.95	1.35	0.257
Willingness to seek contact	1, 73.43	0.00	0.994	1, 43.31	4.84	0.033 *	1, 73.42	0.59	0.444	1, 24.09	3.89	0.060	1, 23.70	0.22	0.646
Social acceptance	1, 73.24	0.81	0.371	1, 31.77	0.52	0.476	1, 73.23	0.35	0.556	1, 24.10	1.26	0.273	1, 23.93	0.28	0.604
Readiness to strain	1, 73.42	0.11	0.744	1, 40.17	1.45	0.236	1, 73.42	0.12	0.732	1, 24.14	1.47	0.237	1, 23.81	4.88	0.037 *
Self-confidence	1, 73.34	31.19	<0.001 ***	1, 33.99	2.21	0.147	1, 73.33	0.33	0.570	1, 24.16	0.06	0.803	1, 23.95	0.78	0.385

df = degrees of freedom; F = F-value; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Bold to highlight the statistically significant values in this large table.

Due to these uncorrected findings in the interaction, the 3dLMER model was further explored. A significant main effect of time was found for the IG, showing an anticorrelation between the bilateral amygdala and the precuneus time course (peak voxel: [2 −66 46]; $k = 102$; F-statistics = −4.86; Figure 4a) and a positive correlation between the bilateral amygdala and the left temporal pole time course (peak voxel: [−34 16 −22]; $k = 84$; F-statistics = 5.24; Figure 4a) (threshold: $p < 0.001$, alpha level = 0.05; $k \geq 58$ voxels). FC changes extracted from these clusters are presented in Figure 4b,c, showing step-wise changes of the amygdala-precuneus FC (i.e., stronger anticorrelation) in the IG as well as an increased positive FC (i.e., stronger positive correlation) between the bilateral amygdala and the left temporal pole after two, four, and six months, while no change was detected in the CG.

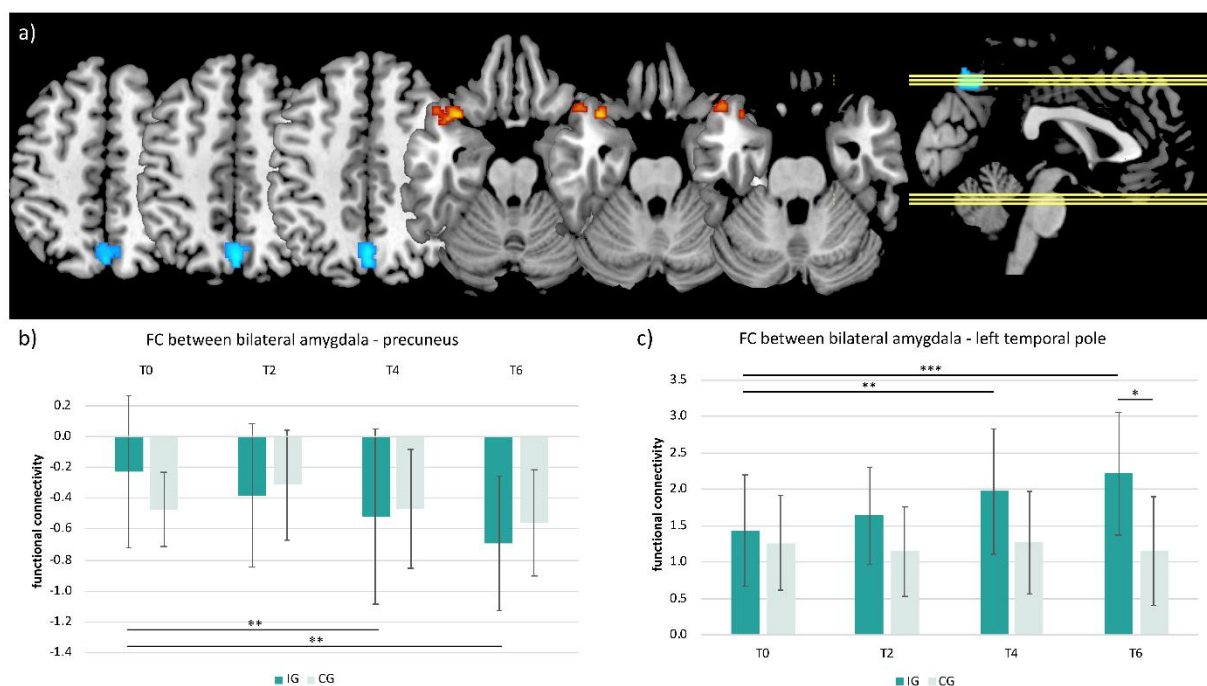


Figure 4. Significant bilateral amygdala FC changes derived from the time effect within the intervention group. (a) Showing the clusters within the precuneus (blue) and the temporal pole (red-yellow) (threshold: $p < 0.001$ uncorrected, alpha level = 0.05, $k \geq 58$ voxels); (b) shows the amygdala-precuneus FC (mean $\pm$ standard deviation) extracted from the precuneus cluster for all timepoints (T0, T2, T4, and T6) and both groups (IG and CG); (c) shows the amygdala-right temporal pole FC (mean $\pm$ standard deviation) extracted from the cluster in the temporal pole for all timepoints (T0, T2, T4, and T6) and both groups (IG and CG; FC = resting state functional connectivity; T0, T2, T4, T6 = examination day after 0, 2, 4, 6 months; IG: $N = 18$ ($N = 16$ at T6), CG: $N = 10$; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

Post hoc tests showed that the FC changes over time between the bilateral amygdala and the precuneus cluster were significant from T0 to T4 and from T0 to T6 ($p < 0.01$) (Figure 4b). The same applies to the FC changes between the bilateral amygdala and the left temporal pole (T0 to T4: $p < 0.01$; T0 to T6: $p < 0.001$) (Figure 4c). Additionally, a significant difference between IG and CG was found at T6 ($p < 0.05$) (Figure 4c).

To explore if FC changes in significant clusters were driven by changes of the right or left amygdala FC, the analysis was repeated with separate seeds for the left and right amygdala. Analyses revealed that the FC changes of the bilateral amygdala were mainly driven by changes in the FC of the right amygdala (see supplement Figure S3, Tables S3 and S4).

3.6. Correlation Analyses

Explorative correlation analyses were performed for changes between the timepoints T0 and T4 and T0 and T6, as only after 4 months of exercise significant changes in FC occurred. Correlations were calculated between bilateral amygdala FC changes to the precuneus, bilateral amygdala FC changes to the temporal pole, $\text{relVO}_{2\text{max}}$, and MoodMeter[®] subdimensions, which showed a significant time effect (physical fitness, physical flexibility, and self-confidence). One outlier in the IG regarding $\text{relVO}_{2\text{max}}$ was removed from the final analyses.

Analyses over both groups together revealed a significant negative correlation between amygdala-precuneus FC and amygdala-temporal pole FC for the change from T0 to T4 ($p = 0.030$, $r = -0.411$, $N = 28$; Figure 5a) and a trend from T0 to T6 ($p = 0.099$, $r = -0.331$), indicating that a stronger anticorrelation between the amygdala and precuneus goes along with a stronger positive correlation between the amygdala and temporal pole. Moreover, a significant positive correlation between the changes of the amygdala-temporal pole FC and $\text{relVO}_{2\text{max}}$ from T0 to T4 ($p = 0.039$, $r = 0.423$, $N = 24$; Figure 5b) and from T0 to T6 ($p = 0.010$, $r = 0.524$, $N = 23$; Figure 5c) were revealed, indicating that an increase in physical fitness induced by regular trainings goes along with increases in the amygdala-temporal pole FC. There were no significant correlations with any of the subdimensions of the MoodMeter[®].

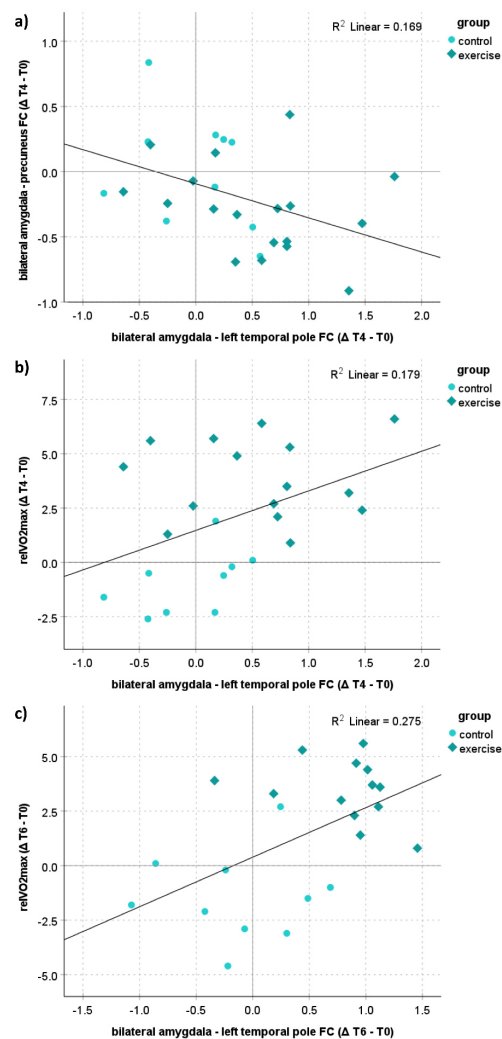


Figure 5. Correlations between physical fitness and FC. (a) Shows the correlation between the amygdala-precuneus FC and amygdala-temporal pole FC from T0 to T4; (b) shows the correlation between the $\text{relVO}_{2\text{max}}$ [mL/min/kg] and amygdala-temporal pole FC from T0 to T4; (c) shows the correlation between the $\text{relVO}_{2\text{max}}$ [mL/min/kg] and amygdala-temporal pole FC from T0 to T6.

4. Discussion

As previous studies and network models of emotion converge on the eminent role of the amygdala, this study investigated the structural and functional changes of the amygdala induced by a 6-month exercise intervention in healthy untrained adults. Behavioral questionnaires assessing mood were examined at multiple timepoints and change-scores in various behavioral subdimensions were correlated with changes in MRI data. As expected, physical fitness improved exclusively in the IG, showing significant increases in $\text{relVO}_{2\text{max}}$ at all timepoints compared to baseline, whereas no fitness change could be identified in the CG. $\text{relVO}_{2\text{max}}$ increased steadily in the IG until timepoint T4, before reaching a plateau. These objective fitness improvements were also partially mirrored in the subjective self-ratings of the MoodMeter[®] for the sub-dimension physical fitness, where increases were revealed on post hoc testing in the IG between timepoints T0 and T6, along with increases in the sub-dimensions self-confidence (significant) and physical flexibility (trend only). Regarding affective measures, no significant differences between the two groups could be detected over time. Imaging data revealed no significant structural changes of the amygdala, including its sub-nuclei. However, at the functional level, the IG was characterized by significant FC changes of the bilateral amygdala after 4 and 6 months of extensive interval training: Data showed significant step-wise stronger amygdala-precuneus anticorrelation over time. Additionally, successive changes of the amygdala-temporal pole FC (stronger positive correlation) in the IG were observed. Effects in the FC were mainly driven by changes in the connection strength of the right amygdala. Importantly, the FC changes at T4 between the bilateral amygdala-temporal pole were significantly negatively correlated with the FC changes between the bilateral amygdala-precuneus, indicating inverse effects over time. At T6, this effect was only visible as a trend. Notably, changes in physical fitness ($\text{relVO}_{2\text{max}}$) and in the bilateral amygdala-left temporal pole FC from the baseline to T4 and to T6 were significantly positively correlated, suggesting that observed findings were driven by exercise-induced changes in fitness.

Despite the fact that this study did not reveal any significant behavioral effects regarding mood, informative FC-changes were encountered during and after 6 months of exercise. Specific modulation of amygdala FC with two anatomical regions known to show typical FC-changes in mood and anxiety disorders, namely the precuneus as part of the DMN and the temporal pole, were observed.

Converging evidence in the previous literature points towards increased amygdala-DMN rs-FC in patients with affective disorders: adolescents with depression show amygdala-precuneus hyperconnectivity [6]. For instance, repetitive negative ways of thinking such as rumination and worries are frequently encountered in depressive patients and go along with atypical functional hyperconnectivity between the DMN and subgenual PFC [57,58]. Hence, the stronger amygdala-precuneus anticorrelation found in this study could be interpreted as a beneficial stabilizing factor, mediating protective effects on affective networks via regular exercise.

The temporal pole is a distinct anatomical area involved in a variety of higher-order cognitive functions, including visual perception, autobiographical memory, language, face processing, and socioemotional functions [59,60]. Disruptions in these processes have been repeatedly associated with depression [61,62]. Moreover, the temporal pole is strongly connected to the amygdala [63], and structural and functional abnormalities of the temporal pole have also been found in patients with depression: Peng et al. found decreased GM in the temporal pole in MDD patients [64], and Tang et al. described a hypoconnectivity of the amygdala with the right inferior temporal gyrus (including the temporal pole) in depressed patients [6]. By demonstrating that exercise leads to increased FC between the amygdala and temporal pole, exercise could potentially counteract these characteristic FC changes in depression and might help to overcome the deficits described above.

The additional structural MRI analyses of the amygdala and its subfields did not reveal either volume increases or decreases. We have to point out that no other long-term exercise study we are aware of has so far reported significant structural plasticity of the amygdala.

Rather, exercise-induced structural plasticity is well established for brain areas typically showing age-related deterioration and typically involved in cognitive performance [65,66]. In a recent meta-analysis in populations around 60 years, physical exercise was significantly associated with structural changes in the hippocampus/parahippocampus, while structural changes of the medial/superior prefrontal cortex were only found at trend levels [67]. Likewise, another metanalytical study on nine randomized controlled trials in healthy older adults showed significant regional volume increases in both the temporal (left superior temporal gyrus, left medial temporal gyrus) and the frontal (left IFG, right medial frontal gyrus, right and left superior frontal gyrus) regions, among others. Taken together, the findings indicate that structural plasticity induced by exercise is rather found in the temporal and frontal cortical areas than in the amygdala. It is, however, worth mentioning that a recent register study has suggested more widespread effects of exercise on whole-brain GM [68]. Hence, further research is needed to investigate gray matter volume changes beyond the hippocampus and the frontal cortex induced by exercise.

5. Limitations

One limitation is the rather small cohort of $N = 28$ subjects, and the especially small CG ($N = 10$). Further, given extensive maturation of key cortical areas in the investigated age range (18–35 years) and the mixture of sexes in a rather small cohort might have an effect on the data. Therefore, further research in bigger cohorts is warranted to confirm the exploratory results of this study.

Opposite to Tozzi et al. [13], who found significant decreases in total mood disturbance after 4 months of exercise in the IG, we were not able to show significant interaction effects in the acquired mood questionnaires. One possible reason might be the floor effect in negative mood dimensions (STAI state and PANAS NA), as healthy cohorts typically do not show increased negative mood tendencies. Moreover, the mood questionnaires in this study are optimized for the measurement of situational mood states. Additional variance induced by moment-to-moment fluctuations may have reduced the chance of detecting more generalized mood changes in the participants. Regarding imaging findings, we have to acknowledge that, although the amygdala rs-FC changed significantly within the IG, no significant group by time interaction could be found at conservative statistical thresholds, possibly due to the small/imbalanced sample. Future longitudinal interventions studies are necessary in larger cohorts.

6. Conclusions

The exercise-induced specific changes in the amygdala-FC to the precuneus and temporal pole suggest a shift of connectivity patterns into the opposite direction described in affective-disorder patient studies. The observed step-wise changes of the amygdala-precuneus FC and the successive changes of the amygdala-temporal pole FC appear as beneficial modulations of amygdala connectivity induced by repeated exercise. However, as these changes were observed in a population with relatively low pathological burden/symptoms, a transfer to patient studies is necessary to verify whether similar effects can be observed. The changes in $\text{relVO}_{2\text{max}}$ and the amygdala-left temporal pole FC from the baseline to T4/T6 were significantly correlated, hence suggesting a modulation of amygdala-FC by fitness.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19106078/s1>, Results: MoodMeter®, Structural data, Functional connectivity of the right amygdala seed, Functional connectivity of the left amygdala seed; Figure S1: Volumes of bilateral amygdala over time for IG and CG; Figure S2: Volumes of left and right amygdala over time for IG and CG; Figure S3: Significant right amygdala FC changes derived from the time effect within the intervention group; Table S1: Statistics of the LME model for the bilateral amygdala volumes; Table S2: Statistics of the LME model for the left and right amygdala volumes; Table S3: Trends derived from the 3dLMEr model for the right amygdala seed region; Table S4: Trends derived from the 3dLMEr model for the left amygdala seed region.

Author Contributions: Conceptualization, A.M., J.A.M., L.S., and H.B.; methodology, A.M., J.K., J.C., N.U., and R.S.; software, M.R.; formal analysis, A.M., J.K., L.H. and T.S. (Theresa Schörkmaier); investigation, A.M., J.A.M., L.S., M.D., and H.B.; resources, T.S. (Tony Stöcker), A.R., U.I.A., M.R., and H.B.; data curation, A.M., J.K., J.C., and N.U.; writing-original draft preparation, A.M., J.K., and H.B.; writing-review and editing, all authors; visualization, A.M. and J.K.; supervision, A.M. and H.B.; project administration, A.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee at the Medical Faculty of the Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (no. 370/15; date of approval: 12 January 2016).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy and/or ethical restrictions.

Acknowledgments: We would like to thank the following students for supporting the data acquisition of RUNSTUD: Michael Decker, Sebastian Deckert, Melanie Geiß, Moritz Müller, Milena Philippi, Marc Roderburg, Jonas Roos, Gereon Tacke, Lea Thomaschewski.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kirby, L.A.J.; Robinson, J.L. Affective mapping: An activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Brain Cogn.* **2017**, *118*, 137–148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Williams, L.M. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: A theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depress. Anxiety* **2017**, *34*, 9–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Zheng, R.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Han, S.; Cheng, J. Reduced Brain Gray Matter Volume in Patients with First-Episode Major Depressive Disorder: A Quantitative Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* **2021**, *12*, 671348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Hamilton, J.P.; Siemer, M.; Gotlib, I.H. Amygdala volume in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol. Psychiatry* **2008**, *13*, 993–1000. [[CrossRef](#)]
5. Li, X.; Wang, J. Abnormal neural activities in adults and youths with major depressive disorder during emotional processing: A meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* **2021**, *15*, 1134–1154. [[CrossRef](#)]
6. Tang, S.; Lu, L.; Zhang, L.; Hu, X.; Bu, X.; Li, H.; Hu, X.; Gao, Y.; Zeng, Z.; Gong, Q.; et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adults and adolescents with major depressive disorder: A comparative meta-analysis. *EBioMedicine* **2018**, *36*, 436–445. [[CrossRef](#)]
7. Bourbeau, K.; Moriarty, T.; Ayanniyi, A.; Zuhl, M. The Combined Effect of Exercise and Behavioral Therapy for Depression and Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav. Sci.* **2020**, *10*, 116. [[CrossRef](#)]
8. Pascoe, M.C.; Parker, A.G. Physical activity and exercise as a universal depression prevention in young people: A narrative review. *Early Interv. Psychiatry* **2019**, *13*, 733–739. [[CrossRef](#)]
9. Schuch, F.B.; Stubbs, B. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Curr. Sports Med. Rep.* **2019**, *18*, 299–304. [[CrossRef](#)]
10. Schmitt, A.; Upadhyay, N.; Martin, J.A.; Rojas Vega, S.; Struder, H.K.; Boecker, H. Affective Modulation after High-Intensity Exercise Is Associated with Prolonged Amygdalar-Insular Functional Connectivity Increase. *Neural Plast.* **2020**, *2020*, 7905387. [[CrossRef](#)]
11. Weng, T.B.; Pierce, G.L.; Darling, W.G.; Falk, D.; Magnotta, V.A.; Voss, M.W. The Acute Effects of Aerobic Exercise on the Functional Connectivity of Human Brain Networks. *Brain Plast.* **2017**, *2*, 171–190. [[CrossRef](#)]
12. Ge, L.K.; Hu, Z.; Wang, W.; Siu, P.M.; Wei, G.X. Aerobic Exercise Decreases Negative Affect by Modulating Orbitofrontal-Amygdala Connectivity in Adolescents. *Life* **2021**, *11*, 577. [[CrossRef](#)]
13. Tozzi, L.; Carballo, A.; Lavelle, G.; Doolin, K.; Doyle, M.; Amico, F.; McCarthy, H.; Gormley, J.; Lord, A.; O’Keane, V.; et al. Longitudinal functional connectivity changes correlate with mood improvement after regular exercise in a dose-dependent fashion. *Eur. J. Neurosci.* **2016**, *43*, 1089–1096. [[CrossRef](#)]
14. Schmidt, K.; Metzler, P. *WST-Wortschatztest*; Gött Beltz Test: Göttingen, Germany, 1992.
15. Oldfield, R.C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **1971**, *9*, 97–113. [[CrossRef](#)]
16. Sheehan, D.V.; Lecrubier, Y.; Sheehan, K.H.; Amorim, P.; Janavs, J.; Weiller, E.; Hergueta, T.; Baker, R.; Dunbar, G.C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* **1998**, *59* Suppl. 20, 22–33. [[PubMed](#)]
17. Spielberger, C.; Goruch, R.; Lushene, R.; Vagg, P.; Jacobs, G. *Manual for the State-Trait Inventory STAI (form Y)*; Mind Garden: Palo Alto, CA, USA, 1983.

18. Hautzinger, M.; Bailer, M.; Worall, H.; Keller, F. *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*; Huber: Bern, Switzerland, 1994.
19. Heatherton, T.F.; Kozlowski, L.T.; Frecker, R.C.; Fagerstrom, K.O. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict.* **1991**, *86*, 1119–1127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Krohne, H.W.; Egloff, B.; Kohlmann, C.W.; Tausch, A. Untersuchungen mit einer deutschen Version der “Positive and Negative Affect Schedule” (PANAS). *Diagnostica* **1996**, *42*, 139–156.
21. Wollseiffen, P.; Ghadiri, A.; Scholz, A.; Struder, H.K.; Herpers, R.; Peters, T.; Schneider, S. Short Bouts of Intensive Exercise During the Workday Have a Positive Effect on Neuro-cognitive Performance. *Stress Health* **2016**, *32*, 514–523. [[CrossRef](#)]
22. Bentley, D.J.; Newell, J.; Bishop, D. Incremental exercise test design and analysis: Implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med.* **2007**, *37*, 575–586. [[CrossRef](#)]
23. Borg, G. Ratings of Perceived Exertion and Heart-Rates during Short-Term Cycle Exercise and Their Use in a New Cycling Strength Test. *Int. J. Sports Med.* **1982**, *3*, 153–158. [[CrossRef](#)]
24. Midgley, A.W.; McNaughton, L.R.; Polman, R.; Marchant, D. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: A brief critique and recommendations for future research. *Sports Med.* **2007**, *37*, 1019–1028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Knight, R.G.; Waal-Manning, H.J.; Spears, G.F. Some norms and reliability data for the State-Trait Anxiety Inventory and the Zung Self-Rating Depression scale. *Br. J. Clin. Psychol.* **1983**, *22 Pt 4*, 245–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Stirnberg, R.; Stöcker, T. Segmented K-space blipped-controlled aliasing in parallel imaging for high spatiotemporal resolution EPI. *Magn. Reson. Med.* **2020**, *85*, 1540–1551. [[CrossRef](#)]
27. Stirnberg, R.; Huijbers, W.; Brenner, D.; Poser, B.A.; Breteler, M.; Stöcker, T. Rapid whole-brain resting-state fMRI at 3 T: Efficiency-optimized three-dimensional EPI versus repetition time-matched simultaneous-multi-slice EPI. *NeuroImage* **2017**, *163*, 81–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Brenner, D.; Stirnberg, R.; Pracht, E.D.; Stöcker, T. Two-dimensional accelerated MP-RAGE imaging with flexible linear reordering. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* **2014**, *27*, 455–462. [[CrossRef](#)]
29. Reuter, M.; Schmansky, N.J.; Rosas, H.D.; Fischl, B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage* **2012**, *61*, 1402–1418. [[CrossRef](#)]
30. Reuter, M.; Rosas, H.D.; Fischl, B. Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. *Neuroimage* **2010**, *53*, 1181–1196. [[CrossRef](#)]
31. Buckner, R.L.; Head, D.; Parker, J.; Fotenos, A.F.; Marcus, D.; Morris, J.C.; Snyder, A.Z. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: Reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *NeuroImage* **2004**, *23*, 724–738. [[CrossRef](#)]
32. Esteban, O.; Birman, D.; Schaer, M.; Koyejo, O.O.; Poldrack, R.A.; Gorgolewski, K.J. MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0184661. [[CrossRef](#)]
33. Esteban, O.; Markiewicz, C.J.; Blair, R.W.; Moodie, C.A.; Isik, A.I.; Erramuzpe, A.; Kent, J.D.; Goncalves, M.; DuPre, E.; Snyder, M.; et al. fMRIPrep: A robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat. Methods* **2019**, *16*, 111–116. [[CrossRef](#)]
34. Gorgolewski, K.; Burns, C.D.; Madison, C.; Clark, D.; Halchenko, Y.O.; Waskom, M.L.; Ghosh, S.S. Nipype: A flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Front. Neuroinform.* **2011**, *5*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Tustison, N.J.; Avants, B.B.; Cook, P.A.; Yuanjie, Z.; Egan, A.; Yushkevich, P.A.; Gee, J.C. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2010**, *29*, 1310–1320. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Avants, B.B.; Epstein, C.L.; Grossman, M.; Gee, J.C. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med. Image Anal.* **2008**, *12*, 26–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Zhang, Y.; Brady, M.; Smith, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2001**, *20*, 45–57. [[CrossRef](#)]
38. Dale, A.M.; Fischl, B.; Sereno, M.I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* **1999**, *9*, 179–194. [[CrossRef](#)]
39. Klein, A.; Ghosh, S.S.; Bao, F.S.; Giard, J.; Hame, Y.; Stavsky, E.; Lee, N.; Rossa, B.; Reuter, M.; Chaibub Neto, E.; et al. Mindboggling morphometry of human brains. *PLoS Comput. Biol.* **2017**, *13*, e1005350. [[CrossRef](#)]
40. Fonov, V.S.; Evans, A.C.; McKinstry, R.C.; Almlie, C.R.; Collins, D.L. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage* **2009**, *47*, S102. [[CrossRef](#)]
41. Glasser, M.F.; Sotiropoulos, S.N.; Wilson, J.A.; Coalson, T.S.; Fischl, B.; Andersson, J.L.; Xu, J.; Jbabdi, S.; Webster, M.; Polimeni, J.R.; et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage* **2013**, *80*, 105–124. [[CrossRef](#)]
42. Greve, D.N.; Fischl, B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage* **2009**, *48*, 63–72. [[CrossRef](#)]
43. Jenkinson, M.; Bannister, P.; Brady, M.; Smith, S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* **2002**, *17*, 825–841. [[CrossRef](#)]
44. Power, J.D.; Mitra, A.; Laumann, T.O.; Snyder, A.Z.; Schlaggar, B.L.; Petersen, S.E. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage* **2014**, *84*, 320–341. [[CrossRef](#)]
45. Behzadi, Y.; Restom, K.; Liau, J.; Liu, T.T. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* **2007**, *37*, 90–101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

46. Satterthwaite, T.D.; Elliott, M.A.; Gerraty, R.T.; Ruparel, K.; Loughead, J.; Calkins, M.E.; Eickhoff, S.B.; Hakonarson, H.; Gur, R.C.; Gur, R.E.; et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage* **2013**, *64*, 240–256. [CrossRef] [PubMed]
47. Caballero-Gaudes, C.; Reynolds, R.C. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage* **2017**, *154*, 128–149. [CrossRef] [PubMed]
48. Ciric, R.; Wolf, D.H.; Power, J.D.; Roalf, D.R.; Baum, G.L.; Ruparel, K.; Shinohara, R.T.; Elliott, M.A.; Eickhoff, S.B.; Davatzikos, C.; et al. Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *NeuroImage* **2017**, *154*, 174–187. [CrossRef] [PubMed]
49. Cox, R.W. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* **1996**, *29*, 162–173. [CrossRef] [PubMed]
50. Cox, R.W.; Hyde, J.S. Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR Biomed.* **1997**, *10*, 171–178. [CrossRef]
51. Desikan, R.S.; Segonne, F.; Fischl, B.; Quinn, B.T.; Dickerson, B.C.; Blacker, D.; Buckner, R.L.; Dale, A.M.; Maguire, R.P.; Hyman, B.T.; et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* **2006**, *31*, 968–980. [CrossRef]
52. Nickerson, L.D.; Smith, S.M.; Ongur, D.; Beckmann, C.F. Using Dual Regression to Investigate Network Shape and Amplitude in Functional Connectivity Analyses. *Front. Neurosci.* **2017**, *11*, 115. [CrossRef]
53. Bates, D.; Mächler, M.; Bolker, B.; Walker, S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw.* **2015**, *67*, 1–48. [CrossRef]
54. Lenth, R.; Singmann, H.; Love, J.; Buerkner, P.; Herve, M. emmeans: Estimated Marginal Means, Aka Least-Squares Means. R Package Version 1.6.0. 2021. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans> (accessed on 20 May 2021).
55. Kenward, M.G.; Roger, J.H. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics* **1997**, *53*, 983–997. [CrossRef] [PubMed]
56. Cohen, J. A power primer. *Psychol. Bull.* **1992**, *112*, 155–159. [CrossRef] [PubMed]
57. Ehrlich, T.J.; Bhat, J.; Horwege, A.M.; Mathalon, D.H.; Glover, G.H.; Roach, B.J.; Badran, B.W.; Forman, S.D.; George, M.S.; Scott, J.C.; et al. Ruminative reflection is associated with anticorrelations between the orbitofrontal cortex and the default mode network in depression: Implications for repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Imaging Behav.* **2021**, *16*, 1186–1195. [CrossRef] [PubMed]
58. Feurer, C.; Jimmy, J.; Chang, F.; Langenecker, S.A.; Phan, K.L.; Ajilore, O.; Klumpp, H. Resting state functional connectivity correlates of rumination and worry in internalizing psychopathologies. *Depress. Anxiety* **2021**, *38*, 488–497. [CrossRef]
59. Herlin, B.; Navarro, V.; Dupont, S. The temporal pole: From anatomy to function-A literature appraisal. *J. Chem. Neuroanat.* **2021**, *113*, 101925. [CrossRef]
60. Olson, I.R.; Plotzker, A.; Ezzyat, Y. The Enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain* **2007**, *130*, 1718–1731. [CrossRef]
61. Bistricky, S.L.; Ingram, R.E.; Atchley, R.A. Facial affect processing and depression susceptibility: Cognitive biases and cognitive neuroscience. *Psychol. Bull.* **2011**, *137*, 998–1028. [CrossRef]
62. Zobel, I.; Werden, D.; Linster, H.; Dykier, P.; Drieling, T.; Berger, M.; Schramm, E. Theory of mind deficits in chronically depressed patients. *Depress. Anxiety* **2010**, *27*, 821–828. [CrossRef]
63. Fan, L.; Wang, J.; Zhang, Y.; Han, W.; Yu, C.; Jiang, T. Connectivity-Based Parcellation of the Human Temporal Pole Using Diffusion Tensor Imaging. *Cereb. Cortex* **2014**, *24*, 3365–3378. [CrossRef]
64. Peng, J.; Liu, J.; Nie, B.; Li, Y.; Shan, B.; Wang, G.; Li, K. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *Eur. J. Radiol.* **2011**, *80*, 395–399. [CrossRef]
65. Colcombe, S.; Kramer, A.F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol. Sci.* **2003**, *14*, 125–130. [CrossRef] [PubMed]
66. Saraulli, D.; Costanzi, M.; Mastrorilli, V.; Farioli-Vecchioli, S. The Long Run: Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Adult Neurogenesis from Youth to Old Age. *Curr. Neuropharmacol.* **2017**, *15*, 519–533. [CrossRef]
67. Ji, L.; Steffens, D.C.; Wang, L. Effects of physical exercise on the aging brain across imaging modalities: A meta-analysis of neuroimaging studies in randomized controlled trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2021**, *36*, 1148–1157. [CrossRef] [PubMed]
68. Salvan, P.; Wassenaar, T.; Wheatley, C.; Beale, N.; Cottaar, M.; Papp, D.; Bastiani, M.; Fitzgibbon, S.; Duff, E.; Andersson, J.; et al. Multimodal Imaging Brain Markers in Early Adolescence Are Linked with a Physically Active Lifestyle. *J. Neurosci.* **2021**, *41*, 1092–1104. [CrossRef] [PubMed]

3. Danksagung

Ich möchte hier jenen danken, die mich bei dieser Arbeit mit Rat oder Beistand unterstützt haben, insbesondere der Arbeitsgruppe Boecker mit meinem Doktorvater Prof. Henning Boecker, Dr. Angelika Maurer, Dr. Neeraj Upadhyay und Jannik Claus, die dieses Projekt in vielfältiger Weise bereicherten, zudem meiner Frau Paula, meiner Familie und meinen Freunden, die mir das nötige Durchhaltevermögen für mehrere Jahre wissenschaftlichen Arbeitens gaben.