

**Einfluss einer 6-monatigen
Ausdauersport-Intervention auf das
Hippocampus-Volumen und
Hippocampus-abhängiges räumliches Lernen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Moritz Niklas Müller

aus Frankfurt am Main

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Nils Kroemer

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.02.2025

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Ich widme diese Dissertationsarbeit meinen Eltern, in großer Dankbarkeit für ihre immerwährende Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Räumliches Gedächtnis als Funktion des Hippocampus	9
1.2 Hippocampale Neurogenese und modulierende Faktoren	11
1.3 Virtuelle Navigations-Tasks	13
1.4 Einfluss von Sport auf Hippocampus-Volumen und räumliches Gedächtnis	17
1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	22
2. Material und Methoden	24
2.1 Probandenrekrutierung	24
2.2 Ablauf der Studie	30
2.3 Leistungsdiagnostik	32
2.4 Intervention	35
2.5 Neuropsychologie	37
2.5.1 Spatial Object Memory Maze	39
2.6 Hippocampus Volumina	41
2.7 Datenanalyse	44
3. Ergebnisse	45
3.1 Körperliche Fitness	45
3.2 Spatial Object Memory Maze	48
3.3 Volumina der Hippocampus-Subregionen	51
3.4 Korrelationen	54
4. Diskussion	56
4.1 Methodenkritik	59
4.2 Ausblick	61

5. Zusammenfassung	63
5.1 Plagiats-Disclaimer	64
6. Abbildungsverzeichnis	66
7. Tabellenverzeichnis	67
8. Literaturverzeichnis	68
9. Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
AD	Morbus Alzheimer
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
EHI	Edinburgh Handeness Inventory
FAS	fetales Alkoholsyndrom
FEV	Fociertes expiratorisches Volumen
FVC	Funktionelle Vitalkapazität
HFmax	Maximale Herzfrequenz
HIIT	High Intensity Intervall Training
LME	Linear Mixed Effects Modell
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MFV	Maximale freiwillige Ventilation
MRT	Magnetresonanztomographie
PEF	Peak Expiratory Flow
PWC	Physical Working Capacity
VO ₂ max	Maximale muskuläre Sauerstoffaufnahme pro Minute
VMWT	Virtual Morris Water Task
WST	Wortschatztest

1. Einleitung

Die Fähigkeit sich Fakten, Gesichter und Orte merken zu können und diese bei Bedarf zu reproduzieren, ist eine Kernkompetenz der menschlichen Kognition. Eindrücke, die das Gehirn durch unsere Sinnesorgane erreichen, werden in den Regionen des medialen Temporallappens verarbeitet und durch Konsolidierung in das Langzeitgedächtnis überführt. Dieses umfasst zum einen das episodische und das semantische Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis ist das Faktengedächtnis, welches uns erlaubt Zahlen, Daten und Namen wiederzugeben. Das episodische Gedächtnis beinhaltet Erlebnisse aus der eigenen Biografie, im örtlichen sowie im zeitlichen Kontext, wie z. B. Erinnerungen an Geburtstagsfeiern in der Kindheit (Eichenbaum, 2017). Darüber hinaus existiert das räumliche Gedächtnis, mithilfe dessen wir Wege verinnerlichen, planen und uns im Raum orientieren können (Burgess et al., 2002). Die Untersuchung der Funktion des räumlichen Gedächtnisses ist der Hauptgegenstand dieser Promotionsarbeit.

Funktionell hat die Hippocampus-Formation eine besondere Bedeutung bei den Prozessen der Gedächtniskonsolidierung. Bei klinischer Beobachtung von neurologischen und psychiatrischen Patienten nach einer chirurgischen Resektion des medialen Temporallappens, war dies bereits in den 1950er Jahren erstmals aufgefallen (Scoville und Milner, 2000). Insbesondere in der Funktion des episodischen und räumlichen Gedächtnisses ist der Hippocampus maßgeblich beteiligt, wobei visuell-räumliche Inhalte eher im rechten und deklarativ-verbale Inhalte eher im linken Hippocampus verarbeitet werden (Burgess et al., 2002).

Im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wird die Bedeutung dieser hippocampalen Funktionen sehr deutlich. Patienten, die an Morbus Alzheimer erkranken, zeigen bereits in frühen Krankheitsstadien kognitive Einschränkungen in den Bereichen der episodischen und räumlichen Gedächtnisfunktion. So können Defizite bei der Erinnerung an Ereignisse im räumlichen und zeitlichen Kontext sowie Probleme bei der räumlichen Orientierung auftreten (Wolk und Dickerson, 2021).

Diese Arbeit untersucht den Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Volumen der Hippocampus-Formation sowie der Hippocampus-spezifischen Funktion des räumlichen Gedächtnisses. Wissenschaftlich sind die positiven Auswirkungen von Sport, insbesondere Ausdauersport, auf den Verlauf zahlreicher Erkrankungen gezeigt worden. Im Folgenden werden nur einige wenige Beispiele dafür genannt. So ist sportliche Aktivität bei der Therapie einer milden bis mittleren Depressionen ebenso effektiv wie die Standardtherapie aus Psychotherapie und antidepressiver Medikation (Andersson et al., 2015). Eine niedrige maximale muskuläre Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), ein Kernparameter für aerobe Fitness, ist ein stärkerer Mortalitäts-Prädiktor als arterielle Hypertonie, Nikotinabusus oder Diabetes (Booth et al., 2012). In der Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) zu akuter und chronischer Herzinsuffizienz von 2021 ist körperliche Aktivität im Rahmen von sportlicher Rehabilitation eine Empfehlung vom Grad Ia, da sie die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität verbessert und Herzinsuffizienz-bedingte Krankenhauseinweisungen reduziert (McDonagh et al., 2021). Bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass sich körperliche Aktivität verlangsamernd auf das Fortschreiten der Erkrankung und positiv auf die Symptomkontrolle bei Patienten mit Morbus Alzheimer auswirkt (Cass, 2017). Sportliche Aktivität gewinnt somit einen nicht mehr zu vernachlässigenden Stellenwert in der Prävention und Therapie akuter und chronischer Erkrankungen.

1.1 Räumliches Gedächtnis als Funktion des Hippocampus

Anatomisch befindet sich die Hippocampus-Formation im Bereich des medialen Temporallappens und setzt sich aus dem Hippocampus proprius (Cornu ammonis), Gyrus dentatus und Subiculum zusammen. Efferenzen des Hippocampus proprius projizieren über den enthorinalen Cortex in die Großhirnrinde und haben funktionell wichtigen Einfluss auf die Konsolidierung von episodischen Gedächtnisinhalten. Andere Efferenzen projizieren zu Hypothalamus, Thalamus und Tegmentum sowie in die Corpora mamillaria. Afferenzen erhält der Hippocampus proprius direkt aus benachbarten Hirnregionen, beispielsweise Indusium griseum, Gyrus cinguli, Nuclei septales, dem entorhinalen Cortex, Gyrus dentatus, dem Gyrus parahippocampalis und dem kontralateralen Hippocampus (Patentas und Gartner, 2016).

Das räumliche oder topografische Gedächtnis, welches der Orientierung und Navigation im Raum dient, wird funktionell von einem Netzwerk aus unterschiedlichen Neuronen innerhalb des Hippocampus und des entorhinalen Cortex repräsentiert. Dazu gehören unter anderem sogenannte Ortszellen (engl. place cells) und Gitterzellen (engl. grid cells). Eine Gruppe mehrerer Ortszellen repräsentiert dabei spezifisch einen bestimmten Ort in der Umgebung eines Individuums. Diese Zellen depolarisieren, wenn sich ein Individuum an einem bestimmten Ort aufhält, sind aber auch bei der Erinnerung an zuvor besuchte Orte beteiligt (Moser et al., 2015). Im Gegensatz dazu bilden Gitterzellen anatomisch ein gleichmäßiges Raster, welches die Umgebung eines Individuums abbildet. Somit schaffen Gitterzellen eine Art Landkarte der Umgebung eines Individuums. Hinweise deuten darauf, dass Gitterzellen maßgeblich an der Entstehung neuer Ortszellen beteiligt sein könnten (Moser et al., 2015). Nach der Cognitive Map Theory von O'Keefe und Nadel funktioniert das Orientierungssystem aus Orts- und Gitterzellen, im Gegensatz zu vielen anderen Hirnfunktionen, nicht egozentrisch, sondern allozentrisch. Die Aktivität von Orts- und Gitterzellen ist unabhängig von der räumlichen Ausrichtung des Individuums (Burgess et al., 2002; O'Keefe und Nadel, 1978). Komplementär machen beide Zelltypen eine effiziente Planung von Wegen und damit Navigation im Raum möglich (Edvardsen et al., 2020).

Dieses Netzwerk aus Orts-, Gitterzellen und weiteren Neuronen sorgt nicht nur dafür, dass man sich im Raum orientieren kann, sondern ist auch für die Bildung von räumlichen Gedächtnisinhalten verantwortlich. Bei Versuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass Ortszellen nach Zurücklegen eines festgelegten Weges in sogenannten *sharp wave ripples* (SWR), also hochsynchronisierter Aktivität, in umgekehrter Reihenfolge zu dem zuvor zurückgelegten Weg depolarisieren. Dies könnte für eine Rekapitulation des Weges und somit Konsolidierung des räumlichen Gedächtnisses sprechen (Diba und Buzsáki, 2007; Foster und Wilson, 2006). Die Frequenz dieser SWR ist so hoch, dass sie in optimaler Weise zur Langzeit-Potenzierung von Synapsen im Cornu ammonis führt (Moser et al., 2015).

Da Gedächtnisinhalte nicht losgelöst voneinander existieren, bedarf es der Integration von verschiedenen Gedächtnisqualitäten, wie z.B. räumlicher, zeitlicher und deklarativer. Wie zuvor genannt, erhalten beide Hippocampi Afferenzen aus der Großhirnrinde. Afferenzen

aus dem Frontallappen dienen beispielweise dazu räumliches Erleben in einen zeitlichen Kontext zu setzen und damit episodische Gedächtnisinhalte zu bilden (Burgess et al., 2002).

1.2 Hippocampale Neurogenese und modulierende Faktoren

Histologisch bestehen Hippocampus propius und Gyrus dentatus gleichermaßen aus drei verschiedenen Zellschichten. Die tiefe Molekularzellschicht besteht größtenteils aus Dendriten und Axonenden. Die Pyramidenzellschicht bzw. das Körnerzellband im Gyrus dentatus, besteht aus den Zellkörpern der Pyramiden- bzw. Körnerzellen. Oberflächlich liegt eine polymorphe Schicht von Interneuronen (Stratum oriens) (Patesta und Gartner, 2016).

Die überwiegende Mehrzahl an Neuronen im Gehirn von Säugetieren sind bis zur Pubertät bereits ausdifferenziert. Inzwischen ist jedoch bekannt, dass an mindestens zwei Orten im ausgewachsenen Gehirn neue Neuronen aus glialen Stammzellen entstehen können. Dieser Prozess wird als adulte Neurogenese bezeichnet. Einer dieser Orte ist die subventrikuläre Zone, die sich an den Wänden der Seitenventrikel befindet und von welcher aus neu differenzierte Nervenzellen in den Bulbus olfactorius wandern und in dortige Netzwerke integriert werden (Lim und Alvarez-Buylla, 2016).

Bedeutsam für die Thematik dieser Arbeit ist die adulte Neurogenese im Hippocampus, genauer dem Körnerzellband des Gyrus dentatus. Erste Hinweise auf die Neubildung von Neuronen im adulten Hippocampus von Ratten gibt es seit den 1960er Jahren (Altman und Das, 1965). Mittlerweile ist es weitgehend bestätigt, dass im Gyrus dentatus des adulten Säugetierhirns Neurogenese stattfindet. Es ist jedoch nicht abschließend geklärt, zu welcher Funktion diese neu gebildeten Neurone beitragen. Es gibt Indizien, dass sie eine wichtige Funktion in der Emotions- und Angstregulation sowie der Gedächtniskonsolidierung und dem räumlichen Lernen übernehmen (Cope und Gould, 2019).

Im adulten humanen Hippocampus gelang es Eriksson et al. erstmals mittels Bromdesoxyuridin-Färbung neuentstandene Neurone im Körnerzellband des Gyrus dentatus nachzuweisen, was mehrfach reproduziert werden konnte (Eriksson et al., 1998;

Moreno-Jiménez et al., 2021). Zuletzt wird die Existenz von hippocampaler Neurogenese beim Menschen jedoch wieder kontrovers diskutiert, nachdem in neueren Veröffentlichungen keine Neubildung von Neuronen ab der frühen zweiten Lebensdekade mehr gezeigt werden konnte (Dennis et al., 2016; Sorrells et al., 2018).

Biochemisch unterliegt die hippocampale Neurogenese zahlreichen molekularen und hormonellen Einflüssen. Vor allem die Auswirkungen von Stress, Inflammation sowie eine reduzierte Insulin-Sensitivität wirken sich negativ auf die Neurogenese im Hippocampus aus. Anti-inflammatorische Mediatoren sorgen für eine erhöhte Neurogenese. Neurotrophe Wachstumsfaktoren, wie *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) und *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), haben proliferative Einflüsse auf neuentstehende Neurone im Hippocampus. Das Polypeptid BDNF bewirkt eine Proliferation, Reifung und Differenzierung von Nervenzellen. BDNF wird nachgewiesenermaßen vermehrt bei sportlicher Aktivität, unter anderem induziert durch Metabolite der Skelettmuskulatur, synthetisiert. In Bezug auf die Funktion des Hippocampus sind höhere BDNF-Werte mit einem besseren räumlichen Gedächtnis assoziiert (Aghjayan et al., 2021; Liu und Nusslock, 2018).

In einem Experiment an Mäusen, bei dem diese verschiedene Interventionen erhielten (u.a. Sport, räumliche Lernaufgaben und verbesserte Haltungsbedingungen), konnte gezeigt werden, dass Ausdauertraining, neben verbesserten Haltungsbedingungen, mit einer signifikant erhöhten hippocampalen Neurogenese einhergeht (van Praag et al., 1999). Eine andere Publikation zeigte, dass diese Einflussfaktoren (körperliche Aktivität und aufwändigere Haltungsform) spezifisch die Neurogenese in der Hippocampus-Formation anregen (Brown et al., 2003).

Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen, sind adulte hippocampale Neurogenese und räumliches Lernen miteinander assoziiert. Bei beiden Spezies konnte gezeigt werden, dass räumliches Lernen die adulte hippocampale Neurogenese anregt und dass vermehrte Neurogenese mit verbessertem räumlichen Lernen einhergeht (Lieberwirth et al., 2016). Lee et al. (2012, 2013) zeigten, dass Widerstands-Lauftraining bei Ratten durch erhöhte BDNF-Werte zu einem verbesserten räumlichen Gedächtnis führt und dass dieses ebenso eine gesteigerte hippocampale Neurogenese zur Folge hat.

Der hemmende Einfluss von chronischem Stress und Inflammation auf die Neurogenese wird insbesondere durch Cortisol vermittelt. Eine höhere Cortisol-Ausschüttung ist mit einer gesteigerten Atrophie des Hippocampus assoziiert. Sportliche Aktivität kann den Cortisol-Gehalt im Serum nachweislich reduzieren und über diesen Mechanismus indirekt für eine gesteigerte hippocampale Neurogenese sorgen, indem atrophierende Faktoren herunterreguliert werden (Aghjayan et al., 2021).

Chronischer Stress und soziale Isolation sind zudem ätiologische Risikofaktoren für die Entstehung einer Major-Depression. Der Neurotransmitter Serotonin (5-HT), dessen Mangel maßgeblich zur Entstehung einer Depression beiträgt, wird ebenfalls durch chronischen Stress vermindert. In Studien konnte gezeigt werden, dass chronischer Stress die adulte hippocampale Neurogenese reduziert. Antidepressive Therapien, wie medikamentöse 5-HT-Modulation, Sport und Elektrokrampftherapie scheinen einen positiven Einfluss auf die adulte hippocampale Neurogenese zu haben (Du Preez et al., 2021; Mahar et al., 2014). Eine durch Deletion pro-apoptotischer Gene erhöhte adulte hippocampale Neurogenese konnte bei Mäusen, welche zuvor als Modell chronischen Stresses mit Cortison behandelt worden waren, depressive Symptome reduzieren. (Hill et al., 2015).

Somit scheint die adulte hippocampale Neurogenese auf die bereits zuvor genannten, wichtigen Funktionen der Hippocampus-Formation, Lernen und räumliches Gedächtnis sowie Emotions- und Angstregulation, Einfluss zu haben. Auch in der Pathologie des Morbus Alzheimer spielt eine reduzierte hippocampale Neurogenese eine wichtige Rolle. So ist die hippocampale Neurogenese bereits in frühen Stadien der Erkrankung reduziert, noch bevor es zu den bekannten pathophysiologischen Prozessen wie neuronalem Zelluntergang, Amyloid-Ablagerungen und Neuroinflammation kommt, die durch Proteine wie Amyloid Precursor Protein (APP) und Apolipoprotein E (ApoE4) moduliert werden (Mu und Gage, 2011).

1.3 Virtuelle Navigations-Tasks

Es existieren verschiedene Formen von Experimenten, die räumliches Lernen und das räumliche Gedächtnis messbar machen. Als prominente Beispiele für die ersten

Untersuchungen von räumlichem Lernen bei Säugetieren, vorzugsweise an Mäusen und Ratten sind das Morris-Water-Maze-Experiment (Morris, 1981), das Radial-Arm-Maze-Experiment (Olton und Samuelson, 1976) oder das Geometric-Arena-Maze-Experiment (Cheng, 1986) zu nennen.

Das Morris-Water-Maze besteht aus einem kreisrunden Wasserbecken. An den Wänden des Beckens finden sich Markierungen zur Orientierung. Die Versuchstiere werden trainiert von verschiedenen Startpunkten aus schwimmend eine nicht-sichtbare Plattform unter der Wasseroberfläche zu finden. Gemessen wird dabei, wie schnell und zielgerichtet die Tiere die Plattform wiederfinden.

Das Radial-Arms-Maze von Olton und Samuelson besteht aus einer Plattform, von der aus acht (oder mehr) Arme sternförmig abgehen. An den Enden einiger Arme ist, zufällig angeordnet, Futter für die Versuchstiere platziert. Nach Exploration eines Armes, muss das Versuchstier zur mittigen Plattform zurückkehren, um einen neuen Arm zu untersuchen. Gemessen wird dabei, ob das Tier die Arme mehrfach besucht, oder sich gemerkt hat, in welchem der Arme sich keine Belohnung befindet.

Bei einem Geometric-Arena-Maze befinden sich in den vier Ecken eine rechteckigen Behälters Figuren unterschiedlicher Farbe und Geometrie, jedoch nur in einer Ecke eine Belohnung (Futter). Nach initialem Desorientieren des Versuchstieres (z.B. durch langsames Drehen in einem separaten Behältnis) wird es in die Arena gesetzt und sucht in der Lernphase die Belohnung. Danach können die Figuren in den Ecken des Behälters beliebig verändert werden, um herauszufinden, an welchen Merkmalen sich das Tier bei der Suche nach der Belohnung orientiert.

In einem Tierversuch konnten bei Ratten positive Effekte von Laufband-Training auf die Leistung im Morris-Water-Maze gezeigt werden. So verbesserten sich in einer Untersuchung von Alaei et al. (2008) in der Interventionsgruppe nach 30-tägigem Laufbandtraining die Schwimmgeschwindigkeit und die Tiere fanden die Plattform im Experiment bei täglicher Testung an acht aufeinander folgenden Tagen schneller. In einer anderen Studie führten eine 4- bzw. 14-wöchige Laufbandintervention in Teilen der Nagerpopulationen zur schnellerem Auffinden der Plattform im Experiment (Wang et al., 2015).

Als Adaptionen dieser Experimente, um das räumliche Lernen bei Menschen zu erfassen, werden unter anderem Methoden von virtueller Realität (VR) oder virtuellen Environments (VE) benutzt. Ein häufig genutztes Experiment ist das Virtual-Morris-Water-Maze-Experiment (VMWT) (Hamilton et al., 2002), dessen Aufbau im Grunde dem von Morris (1981) gleicht. Die ProbandInnen befinden sich in einer virtuellen Umgebung in einem Wasserbecken und müssen schnellstmöglich von verschiedenen Positionen aus, mithilfe von Markierungen an den Wänden des Beckens, eine Plattform finden. Eine virtuelle Abwandlung des Radial-Arms-Maze existiert ebenfalls und wurde beispielsweise eingesetzt, um das räumliche Gedächtnis bei ProbandInnen mit einer Schizophrenie zu untersuchen (Spieker et al., 2012). Andere Experimente bedienen sich offenen virtuellen Arenen, virtuellen Städten oder auch Fahrsimulationen (Thornberry et al., 2021). Das in dieser Arbeit von Kunz et al., (2015) adaptierte Paradigma zur Messung des Hippocampus-abhängigen räumlichen Gedächtnisses ist in Form einer kreisförmigen, offenen Arena konzipiert und wird in Kapitel 2 „Material und Methoden“ näher charakterisiert.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass die räumliche Orientierung auch in solchen virtuellen Umgebungen eng mit der Funktion des Hippocampus verknüpft ist. In einer Studie von Astur et al. (2002) benötigten ProbandInnen ($n = 10$), die eine einseitige Resektion des Hippocampus (links oder rechts) bei einer bestehenden Epilepsie erhalten hatten, signifikant länger, um in einem VMWT das Ziel zu finden als die gesunden Kontroll-ProbandInnen ($n = 7$, $p = 0,012$) und ProbandInnen mit extra-hippocampalen Tumorresektionen ($n = 6$, $p = 0,028$). Daugherty et al. (2016) konnten im VMWT zeigen, dass in einer Kohorte gesunder, erwachsener ProbandInnen ($n = 65$) größere Volumina von bestimmten Subregionen der Hippocampus-Formation (Subiculum, entorhinaler Kortex, Cornu ammonis) mit effizienterem räumlichem Lernen assoziiert sind. Größere Volumina von Subiculum ($p = 0.003$) und entorhinalem Cortex ($p = 0.06$) waren dabei mit einer Komplexitätsabnahme der gewählten Wege und damit kürzeren Wegen zum Zielort assoziiert. Größere Volumina von den Ammonshornregionen CA 1 und 2 waren mit einer schnelleren Abnahme der zurückgelegten Wegstrecken zum Ziel assoziiert ($P = 0.004$). Die Größe der genannten Volumina war zur Baseline-Messung nicht mit einer besseren Task-Performance assoziiert, sodass der Effekt durch effizienteres Lernen zu erklären ist.

Das fetale Alkoholsyndrom (FAS) ist eine kongenitale Erkrankung, die durch den Konsum ethanolhaltiger Getränke durch die Mutter während der Schwangerschaft hervorgerufen wird. Die Kinder mit FAS zeigen ein Spektrum von Symptomen bezüglich Kognition und Verhalten, unter anderem Störungen von Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit sowie Lernen und Gedächtnis (Agnihotri et al., 2019). Bei einer Kohorte von Kindern ($n = 50$), die zum Teil an FAS erkrankt waren oder deren Mütter Alkohol während der Schwangerschaft konsumiert hatten (nicht-syndromale Kinder mit prä-partaler Alkohol-Exposition) wurde das Hippocampus-Volumen im MRT gemessen und der VMWT durchgeführt (Dodge et al., 2020). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Kinder mit FAS oder Alkohol-Exposition während der Schwangerschaft ein signifikant kleineres Volumen des rechten Hippocampus nach einer statistischen Korrektur für das intrakranielle Volumen ($p < 0,05$), welches mit schlechteren Ergebnissen im VMWT assoziiert war (je nach Trial $p < 0,01$ bzw. $< 0,001$).

Alter und Geschlecht sind Faktoren die ebenfalls Einflüsse auf das räumliche Lernen haben, was erwiesenermaßen auch für die Leistung in virtuellen Navigations-Tasks gilt. Driscoll et al. (2005) zeigten in einer Studie ($n = 70$), dass sowohl Alter als auch Geschlecht signifikanten Einfluss auf die Leistung im VMWT haben. Höheres Alter ($p < 0,009$) und weibliches Geschlecht ($p = 0,001$) waren mit längerer Suchdauer der Plattform assoziiert. Zudem zeigte sich im gleichen Experiment ein signifikanter Effekt der Testosteron-Level im Serum auf die Leistung im VMWT ($p = 0,005$). In einer Studie von Daugherty et al. (2015) ($n = 139$) war höheres Alter mit längerer Suchzeit ($p = 0,001$) und weiteren und komplexeren Suchwegen ($p < 0,001$) im VMWT assoziiert. Während zeitlich kein Geschlechterunterschied bestand, legten weibliche Probandinnen signifikante längere ($p = 0,003$) und komplexere ($p = 0,01$) Suchwege zurück.

Zusammengefasst sind virtuelle Navigations-Tasks ein geeignetes Instrument, um hippocampus-abhängiges räumliches Lernen bei menschlichen ProbandInnen zu erfassen. Sie werden durch den Hippocampus betreffenden Pathologien beeinflusst und weisen alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede bei räumlichem Lernen nach.

1.4 Einfluss von Sport auf Hippocampus-Volumen und räumliches Gedächtnis

Wie bereits erwähnt, hat sportliche Aktivität viele positive Einflüsse auf die Gesundheit und die Funktion verschiedener Organsysteme und senkt die Mortalität. Diese Arbeit soll zum Verständnis beitragen, wie sich körperliche Aktivität, speziell Ausdauertraining, auf die Plastizität des Hippocampus und die damit verbundenen kognitiven Funktionen auswirken. Dass es einen Effekt von Sport auf das Hippocampus-Volumen und auf räumliches Lernen gibt, konnte in unterschiedlichen Studien bereits in gezeigt werden. In **Tab. 1** findet sich eine zusammenfassende Übersicht von Arbeiten, die den Zusammenhang von Hippocampus-Volumen und räumlichem Gedächtnis mit körperlicher Fitness und Training untersucht haben.

Eine von Grund auf höhere körperliche Fitness, gemessen an der maximalen muskulären Sauerstoffaufnahmekapazität ($VO_2\text{max}$), ist sowohl bei jungen Erwachsenen als auch bei älteren Menschen bereits mit einem größeren Volumen des Hippocampus assoziiert. Stillman et al. (2018) zeigten in einer Kohorte von 20–38-jährigen ProbandInnen ($n = 50$), dass höhere $VO_2\text{max}$ -Werte mit einem größeren Volumen des linken anterioren Hippocampus assoziiert sind ($p = 0,04$). In einer Kohorte von 58- bis 81-jährigen ($n = 165$) ProbandInnen zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der Fitness, gemessen am $VO_2\text{max}$ -Wert und den Volumina von linkem und rechtem Hippocampus ($p < 0,001$), sowie den Ergebnissen eines 3-Item-Spatial Memory Tasks ($p < 0,002$) (Erickson et al., 2009). Eine höhere körperliche Grundfitness könnte damit bis ins hohe Alter ein protektiver Faktor gegen hippocampale Atrophie und abnehmende räumliche Gedächtnisleistung sein.

Kann man im Umkehrschluss durch eine gezielte Verbesserung der Fitness das hippocampale Volumen und das räumliche Gedächtnis beeinflussen? Darauf versuchen mehrere Studien, inklusive dieser Arbeit, Antworten zu finden. Viele Studien, wie auch diese Arbeit, haben sich mit dem Einfluss von aerobem Ausdauertraining, meist durch Laufband- oder Fahrradergometrie zur gezielten Steigerung der $VO_2\text{max}$, auf das hippocampale Volumen und das räumliche Gedächtnis befasst. Einige konnten dabei einen deutlichen Zusammenhang zwischen diesen Modalitäten zeigen.

Thomas et al. (2016) randomisierten 54 Nicht-Sportler („sedentary lifestyle“) im Erwachsenenalter (mittleres Alter 33,7 Jahre) in zwei unterschiedliche Gruppen, von denen

eine zunächst sechs Wochen auf dem Fahrradergometer trainierte, gefolgt von sechs Wochen Pause. Die andere Gruppe fing nach 6-wöchiger Pause an für sechs Wochen auf dem Fahrradergometer zu trainieren. Zu Beginn der Studie und nach jedem 6-Wochen-Zyklus absolvierten beide Gruppen MRT-Untersuchungen. Acht weitere Probanden absolvierten nur eine (Baseline-)MRT-Untersuchung. Das Volumen des anterioren Hippocampus vergrößerte sich signifikant nach 6-wöchiger Sportintervention ($p = 0,0084$) und zeigte keine signifikante Änderung nach 6-wöchiger Sportpause ($p = 0,54$).

Auch im höheren Lebensalter konnte man Einflüsse von Sport auf Hippocampus-Volumen und räumliches Gedächtnis feststellen. Erickson et al. (2011) führten eine Untersuchung mit 120 ProbandInnen (mittleres Alter der Interventionsgruppe 67.6 ± 5.81 Jahre, mittleres Alter der Kontrollgruppe 65.5 ± 5.44 Jahre) durch und zeigte, dass ein 12-monatiges Gehtraining die anterioren Anteile beider Hippocampi vergrößerten ($p < 0,02$). Eine höhere Fitness korrelierte mit einem größeren Volumen der Hippocampi beider Hemisphären ($p < 0,001$). Zudem korrelierten höhere BDNF-Werte im Serum ebenfalls mit höheren Hippocampus-Volumina ($p < 0,01$). Nach einer 6-monatigen aeroben Fitnessintervention auf zwei Intensitätsniveaus, zeigte sich in einer Studie von Kleemeyer et al. (2016) ($n = 52$, Nicht-Sportler, Alter 59-74), dass eine Zunahme der aeroben Fitness mit einem erhöhten Diffusionskoeffizienten im Hippocampus assoziiert war ($p = 0,028$). Dies war wiederum mit einem erhöhten Hippocampus-Volumen assoziiert ($p = 0,011$).

Neben aerobem Ausdauertraining konnten Studien auch Hinweise liefern, dass sich andere Formen körperlicher Aktivität ebenfalls positiv auf Hippocampus-Volumen und räumliches Lernen auswirken. In einer 12-monatigen, randomisierten Interventionsstudie von Niemann et al. (2014) ($n = 92$, Alter 62-79 Jahre) kam es sowohl durch Nordic-Walking ($p = 0,01$) als auch durch gezieltes Koordinationstraining ($p = 0,01$) zu einer Zunahme des Hippocampus-Volumens. Ben-Zeev et al. (2020) untersuchten den Effekt von *High Intensity Intervall Training* (HIIT) auf die Leistung im VMWT in einer Kohorte 12–13-jähriger Jungen ($n = 40$). Nach 3-monatigem Training zeigte die Interventionsgruppe eine höhere Erfolgsrate im neuropsychologischen Task ($p = 0,002$) und war dabei ebenfalls schneller ($p = 0,002$) als die Kontrollgruppe.

In anderen Studien wiederum ließen sich bezüglich Hippocampus-Volumen und räumlichem Gedächtnis keine Effekte von aerobem Fitnesstraining nachweisen.

Holzschneider et al. (2012) randomisierten 33 Nicht-Sportler („*previously sedentary*“) im Alter von 40-55 Jahren in zwei Gruppen, von denen eine sechs Monate auf dem Fahrradergometer trainierte, während die Kontrollgruppe ein Stretching absolvierte. Beide Gruppen wurden nochmals unterteilt, sodass je eine Hälfte zusätzlich ein räumliches Gedächtnistraining absolvierte. Zu Beginn der Studie und nach sechs Monaten wurden fMRT-Untersuchungen durchgeführt, während denen die ProbandInnen einen Virtual Maze Task absolvierten. Ein Zusammenhang zwischen VO₂max-Wert und den Ergebnissen im Virtual Maze Task konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Auch bei Woost et al. (2018) zeigte sich in einer Studie mit 99 ProbandInnen (Alter 20-34 Jahre) nach 16-wöchiger Intervention auf dem Fahrradergometer kein Effekt auf die BDNF-Werte im Serum, die Hippocampus-Volumina oder die Leistung in einem Spatial-Navigation-Task.

Tab. 1: Übersicht über Studien zum Einfluss von Sport auf Hippocampus-Volumen und räumliches Gedächtnis

Autor (Jahr)	Titel	ProbandInnen	Fitnessstest/ Intervention	MRT	Spatial Task	Ergebnis
Ben-Zeev et al. (2020)	The Effects of High-intensity Functional Training (HIIT) on Spatial Learning, Visual Pattern Separation and Attention Span in Adolescents	n = 40 (männlich) Alter 12-13	3 Monate High Intensity Intervall Training (HIIT)	Keine Bildgebung	Virtuelles Morris-Water-Maze	Signifikant bessere Performance im virtuellen Morris-Water-Task in der Interventionsgruppe nach 3 Monaten, keine signifikanten Gruppenunterschiede
Erickson et al. (2009)	Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans	n = 165 Alter 59-81	Laufbandergometrie (VO ₂ max)	Hippocampus-Volumen	Computer-basierter Spatial memory task	Assoziation zwischen Fitness und Hippocampus-Volumen und Spatial memory task (bds.), Korrelation zwischen Fitness/Volumen und Spatial memory task
Erickson et al. (2011)	Exercise training increases size of hippocampus and improves memory	n = 120 Alter 55 -80	Laufbandergometrie (VO ₂ max) / 12-monatiges Gehtraining vs. Stretching (Kontrolle)	Hippocampus-Volumen	Computer-basierter Spatial memory task	Zunahme des Hippocampus-Volumens (bds.) + BDNF-Werten in Interventionsgruppe, Assoziation zwischen Fitness und Spatial memory task
Holzschneider et al. (2012)	Cardiovascular fitness modulates brain activation associated with spatial learning	n = 33 Alter 40-55	Fahrradergometrie (VO ₂ max) / 6 Monate aerobes Training vs. non-aerobes Training / spatial vs. "visual-perceptual" (Kontrolle) Training	fMRT	Virtual Maze Task	Assoziation zwischen Fitnesslevel und Aktivierung verschiedener Hirnregionen (u.a. Hippocampus) im fMRT, kein Einfluss von Fitness auf Spatial Learning
Kleemeyer et al. (2016)	Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults	n = 52 Alter 59-74	Fahrradergometrie (VO ₂ max) / 6 Monate low vs. high intensity	Hippocampus-Volumen und -Diffusionskapazität (diffusion-weighted)	Kein Test zu räumlichem Lernen	Fitness ist assoziiert mit Hippocampus-Volumen und -Diffusionskapazität

Tab. 1: Übersicht über Studien zum Einfluss von Sport auf Hippocampus-Volumen und räumliches Gedächtnis (fortgesetzt)

Autor (Jahr)	Titel	ProbandInnen	Fitnessstest/ Intervention	MRT	Spatial Task	Ergebnis
Niemann et al. (2014)	Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults	n = 92 Alter 62-79	Laufbandergoemtrie (VO ₂ max), Griffkraftmessung, Motor Fitness Test / 12 Monate Walking vs. Koordinations-training vs. Stretching (Kontrolle)	Hippocampus-Volumen	Kein Test zu räumlichem Lernen	Assoziation zwischen Motor Fitness und Hippocampus-Volumen, Zuwachs des Hippocampus-Volumens in beiden Interventionsgruppen
Stillman et al. (2018)	Cardiorespiratory fitness is associated with enhanced hippocampal functional connectivity in healthy young adults	n = 50 Alter 20–38	Laufbandergometrie (VO ₂ max)	Hippocampus-Volumen + resting-state fMRT	Computer-basierter Spatial reconstruction task	Assoziation zwischen höherer Fitness und links-anteriorem Hippocampus-Volumen
Thomas et al. (2016)	Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise	n = 62 Alter 33,7 ± 11,9 ("sedentary lifestyle")	Fahrradergometrie (VO ₂ max) / Training - Pause vs. Pause - Training (je 6 Wochen)	9 verschiedene MR-Bildgebungen zu Volumen, Diffusion, Vaskularisierung	Kein Test zu räumlichem Lernen	Sig. Zunahme des anterioren Hippocampus-Volumens nach 6 Wochen, kein sig. Abnahme des Volumens nach 6 Wochen Pause, keine Änderung der Vaskularisierung
Woost et al. (2018)	Physical Exercise and Spatial Training: A Longitudinal Study of Effects on Cognition, Growth Factors, and Hippocampal Plasticity	n = 99 Alter 20-34	Fahrradergometrie (PWC) / 16 Wochen aerobes vs. Maze Training vs. Kombination vs. Kontrolle	Hippocampus-Volumen	Dresden Spatial Navigation Task (analog zu Virtual-Morris-Water-Task)	Kein Effekt von Sport- oder Maze-Training auf BDNF-Werte, Spatial-Navigation-Task-Performance oder Hippocampus-Volumina

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Der Einfluss von aerobem Ausdauertraining auf das hippocampale Volumen und das räumliche Gedächtnis ist in humanen Studien insgesamt weiterhin nicht eindeutig bewiesen. Insbesondere die funktionelle Bedeutung von durch Sport induzierter hippocampaler Neurogenese bleibt unklar.

Während in Gruppen älterer Probanden deutlich gezeigt werden konnte (Erickson et al., 2011; Niemann et al., 2014), dass Volumen und Funktion durch Sport verbessert werden können, fehlen weiterhin aussagekräftige Studien, die belegen, dass diese Effekte auch bei jungen, gesunden Erwachsenen zu finden sind. Es stellt sich die Frage, ob die nachgewiesenen Effekte maßgeblich dadurch zu erklären sind, dass sie gerade im höheren Alter vor hippocampaler Atrophie und Funktionseinschränkungen schützen, oder ob bereits im jungen Alter eine Zunahme des hippocampalen Volumens mit verbessertem räumlichem Gedächtnis durch regelmäßiges Fitnesstraining entstehen kann. Stillman et al. (2018) konnten zeigen, dass bei jungen Menschen eine höhere Fitness mit mehr Hippocampus-Volumen assoziiert ist, es beantwortet aber nicht die Frage, ob dieses auch durch gezieltes Training steigerbar ist. Während Woost et al. (2018) in der Altersgruppe junger Erwachsener keine Hinweise auf einen Effekt finden konnten, assoziierten Thomas et al. (2016) die Daten aus der Bildgebung, die einen Volumenzuwachs zeigen, nicht mit neuropsychologischen Tests zu räumlichem Lernen.

Diese Promotionsarbeit soll die Frage beantworten, ob in einer Kohorte junger, gesunder Erwachsener ein regelmäßiges, aerobes Ausdauertraining einen Effekt auf die Volumina der Hippocampus-Region und dessen Subregionen hat und ob ein solcher Volumenzuwachs mit einer verbesserten Leistung in einem neuropsychologischen Task, spezifisch für räumliches Lernen, einhergeht.

Dazu werden die entsprechenden Hypothesen aufgestellt:

1. Es kommt in der Interventionsgruppe über den Zeitraum der Untersuchung neben einem Anstieg der $VO_2\max$ zu einer Verbesserung der Leistung in einem neuropsychologischen Task, der spezifisch für das räumliche Lernen ist.

2. Es kommt in der Interventionsgruppe über den Zeitraum der Untersuchung neben einem Anstieg der $VO_2\text{max}$ zu einer Volumenzunahme des Hippocampus bzw. einzelnen hippocampalen Subregionen.

3. Es besteht eine Korrelation zwischen $VO_2\text{max}$, Leistung im neuropsychologischen Task, der spezifisch für räumliches Lernen ist, und dem hippocampalen Volumenzuwachs.

2. Material und Methoden

Der folgende Methodenteil, bis einschließlich Unterpunkt 2.5 (ausgenommen 2.5.1), enthält überwiegend allgemeine Angaben zur Konzeption und zum Aufbau der „RUNSTUD-Studie“, welche verschiedene separate und eigenständige Untersuchungen enthält, die auch in separate Publikationen und eigenständige Promotionen eingehen werden. Dieser Teil des Textes (Unterpunkte 2.1-2.5, ausgenommen 2.5.1) wurde von allen beteiligten Doktoranden der AG Funktionelle Neurobiologie (Leitung: Prof. Dr. med. Henning Boecker) gemeinsam erstellt und ist in den entsprechenden Doktorarbeiten identisch, während der in dieser Promotion behandelte spezifische experimentelle Teil der Promotionsarbeit mit dem Titel „Einfluss einer 6-monatigen Ausdauersport-Intervention auf das Hippocampus-Volumen und Hippocampus-abhängiges räumliches Lernen“ ausschließlich in dieser Promotionsschrift behandelt wird. Der allgemeine Teil (Unterpunkte 2.1 – 2.5), mit Ausnahme der Angaben zu Gruppengröße und -zusammensetzung in Abschnitt 2.1 sowie des Unterpunktes 2.5.1 in dieser Promotionsarbeit, ist nicht Gegenstand der Beurteilung dieser Promotionsschrift, da er von mehreren Doktoranden gemeinsam erstellt wurde. Dies erklärt sich dadurch, dass das darin enthaltene Arbeitsprogramm von allen beteiligten Doktoranden/innen in diesem Projekt maßgeblich realisiert und durch die MitarbeiterInnen der AG Funktionelle Neurobiologie kontrolliert und überwacht wurde.

2.1 Probandenrekrutierung

Als ProbandInnen für die Studie wurden sportlich inaktive ProbandInnen im Alter von 18 bis 35 Jahren gesucht, die neurologisch, psychiatrisch und körperlich gesund waren und keine orthopädischen Kontraindikationen aufwiesen, die eine sportliche Betätigung untersagt hätten. Darüber hinaus durften die ProbandInnen in den vergangenen zwei Jahren keinen regelmäßigen Sport ausgeübt haben. Nachfolgend findet sich eine Auflistung der angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien (s. **Tab. 2** und **Tab. 3**).

Tab. 2: Übersicht über die Einschlusskriterien dieser Studie**Einschlusskriterien**

- Gesunde Männer und Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren (keine psychiatrischen, neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankungen)
- Rechtshändigkeit
- Sichere Beherrschung der deutschen Sprache
- Keine Vorgeschichte im Leistungs- oder Profisport
- Keine regelmäßige sportliche Betätigung in den letzten 2 Jahren

Tab. 3: Übersicht über die Ausschlusskriterien dieser Studie

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Implantate aus Metall • Klaustrophobie • Nicht-entfernbarer Schmuck sowie Tattoos (über 20cm Durchmesser, Gesamtoberfläche oder mehr als 5% der Körperoberfläche sowie im Kopf-, Hals- oder Genitalbereich, inkl. Permanentmakeup) • Neurologische oder psychiatrische Erkrankung • Akute kardiovaskuläre Beschwerden, Zustand nach Herzinfarkt, bestehende koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzfehler, schwere Arrhythmien und Erkrankungen oder Fehlanlagen der Herzklappen • Thrombose oder Gerinnungsstörungen • Hypertensive Krisen in der Vorgeschichte, unbehandelte Hypertonie mit Werten von ≥ 160 mmHg systolisch oder ≥ 100 mmHg diastolisch sowie aktuelle antihypertensive Therapie • Asthma und COPD • Schlaganfall in der Vorgeschichte • Häufig wiederkehrender Schwindel • Diabetes mellitus • Bekannte orthopädische Erkrankungen, die zu einem Ausschluss der Teilnahme an sportlicher Aktivität führen, wie beispielsweise nicht verheilte Frakturen, Arthritis, Arthrose und andere Gelenkerkrankungen insbesondere der unteren Extremität und Wirbelsäule • Akute Infektionen oder Entzündungen • Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Missbrauch psychotroper Substanzen • Keine Zustimmung zur Mitteilung von Zufallsbefunden im MRT

Alle ProbandInnen wurden eingangs einer gründlichen kardiologischen Untersuchung unterzogen, um die Sporttauglichkeit vor Beginn der Studie festzustellen. Diese beinhaltete eine Elektrokardiographie in Ruhe (Ruhe-EKG) (Schiller AT-110, Schiller, Schweiz; 12-Kanal EKG, Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson), eine Auskultation des Herzens sowie eine kardiale Anamneseerhebung. Bei bestehenden gesundheitlichen Risikofaktoren oder Kontraindikationen für die

Magnetresonanztomographie (MRT) wurden die ProbandInnen von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 59 Personen in die Studie eingeschlossen. Die ProbandInnen wurden in der Reihenfolge des Studieneinschlusses abwechselnd auf zwei Gruppen aufgeteilt. Schied ein/e TeilnehmerIn aus der Studie aus, so wurde der Platz von der nächsten eingeschlossenen Person aufgefüllt. Das Verhältnis wurde zugunsten der Sportler gewählt, um eventuelle Dropouts durch mangelnde Compliance zu kompensieren. 27 Teilnehmer schieden aus der Studie aufgrund von Interessenverlust oder Mangel an Zeit aus. Ein Teilnehmer wurde aufgrund einer beginnenden Depression während der laufenden Studie ausgeschlossen. Ein weiterer trainierte unregelmäßig und musste deshalb ausgeschlossen werden. Ein dritter Proband war aufgrund von Platzangst nicht in der Lage die MRT-Untersuchungen zu absolvieren und wurde deshalb in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Eine vierte Probandin wurde aufgrund des Verdachts auf das Vorliegen einer Prosopagnosie aus der Analyse ausgeschlossen. Ein fünfter Proband erreichte im Spatial Object Memory Maze zu keinem der Messzeitpunkte die Mindestanzahl von 160 Wiederholungen und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen. Ein sechster Proband schied nach 4 Monaten aus der Studie aus. Die bis dahin gesammelten Daten wurden in die Analyse miteingeschlossen.

Von dieser Gesamtgruppe der Hauptstudie reduzierte sich die Gruppengröße der vorliegenden Promotionsarbeit somit von 32 auf eine finale Gruppengröße von 27 Personen, davon 13 Männer und 14 Frauen (Alter $M \pm SD$: 24,15 \pm 4,15). Die Kontrollgruppe umfasste 10 ProbandInnen (m: 6; w: 4), die Sportgruppe 17 ProbandInnen (m: 7; w: 10).

Zu Studienbeginn wurde eine Reihe von Fragebögen erhoben, mit dem Ziel, die TeilnehmerInnen näher zu charakterisieren (z.B. Alter, Bildungsstand, etc.). Zusätzlich wurde ein psychologisches Profil der ProbandInnen anhand weiterer Fragebögen erstellt (Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI, German Version 5.0) (Sheehan et al., 1998). Anhand des MINI konnten diverse neuropsychologische Erkrankungen ausgeschlossen werden (**Tab. 4**). Weiterhin wurde der State Anxiety Inventory (STAI Trait) (Spielberger et al., 1983) sowie der Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al.,

1961; Hautzinger et al., 2006) erhoben. Bei der Erhebung des Beck Depression Inventory wurden zwei Tests zu Beginn der Studie unvollständig ausgefüllt. Diese Tests wurden jedoch im Laufe der Studie wiederholt. Daher war eine Depression bei den ProbandInnen ausgeschlossen. Ebenso wurde ein STAI Trait von einem Probanden wiederholt, da der erste Bogen nicht vollständig bearbeitet eingereicht wurde.

Keine/r der ProbandInnen wiesen eine auffälligen M.I.N.I. auf. Laut Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971) waren alle eingeschlossenen ProbandInnen Rechtshänder (mean laterality quotient, Sportler: $79,54 \pm 14,02$, Kontrollgruppe: $71,45 \pm 16,54$). Des Weiteren wurde die durchschnittliche verbale Intelligenz mittels Wortschatztest (WST) (Schmidt und Metzler, 1992) ermittelt (Sportler: $107,29 \pm 10,23$, Kontrollgruppe: $107,30 \pm 8,37$).

Die Studie entsprach den lokalen Richtlinien und erfüllte sämtliche geltenden Regularien der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983). Sie wurde durch die Ethikkommission der Universität Bonn eingehend überprüft (Lfd.Nr.370/15).

Tab. 4: Screening der zu untersuchenden Krankheiten durch den Mini International Neuropsychiatric Interview (Tuanama-Schuler, 2017)

Episode einer Major Depression	aktuell
Dysthymie	aktuell
Suizidalität	aktuell
(Hypo-)Manische Episode	aktuell
Panikstörung	aktuell + Lebenszeit
Agoraphobie	aktuell
Soziale Phobie (soziale Angststörung)	aktuell
Zwangsstörung	aktuell
Posttraumatische Belastungsstörung	aktuell
Alkoholabhängigkeit/Missbrauch	aktuell
Drogenabhängigkeit/Missbrauch	aktuell
Psychotische Störungen	aktuell + Lebenszeit
Anorexia Nervosa	aktuell
Bulimia Nervosa	aktuell
Generalisierte Angststörung	aktuell
Antisoziale Persönlichkeitsstörung	aktuell

2.2 Ablauf der Studie

Nach Einschluss in die Studie erhielt jede/r TeilnehmerIn einen Fitnesstracker (A360, Polar, Kempele, Finnland), der über den Zeitraum der Studie täglich getragen werden sollte. Insgesamt durchlief jede/r ProbandIn im 2-Monatsintervall diverse Testungen zu den Zeitpunkten Erstuntersuchung (T0), nach zwei Monaten (T2), nach vier Monaten (T4) und nach sechs Monaten (T6) (**Abb. 1**).

Folgende Testungen wurden durchgeführt:

- Leistungsdiagnostik inkl. Laktatstufentest und Spiroergometrie
- Neuropsychologische Testungen (Simple Reaction Time, Choice RT, Stroop, Flanker Task, Task Switching, Visual Search, Trail Making Test A & B, Visual Face Association Task, Spatial Objects Memory Maze)
- Blutentnahmen zur Bestimmung des BDNF-Polymorphismus sowie wiederholte epigenetische Untersuchungen und Bestimmungen des BDNF-Levels in Ruhe
- MRT (3T und 7T) mit diversen funktionellen und strukturellen Sequenzen
- Funktionelles Task-MRT (3T) zur Emotionswahrnehmung
- Schmerzwahrnehmung und –toleranztestung anhand der Bestimmung von Wärme-, Kälte- und Hitzeschwellen und Bestimmung der Schmerztoleranz im Kältebad (sog. „cold pressor task“) jeweils vor und nach einem Training zur Untersuchung des longitudinalen und akuten Effekts der Sportintervention.

Um einen Bezug zwischen den Untersuchungen herstellen zu können, wurden alle Untersuchungen eines Zeitpunktes in einem Zeitfenster von je 2 Wochen durchgeführt.

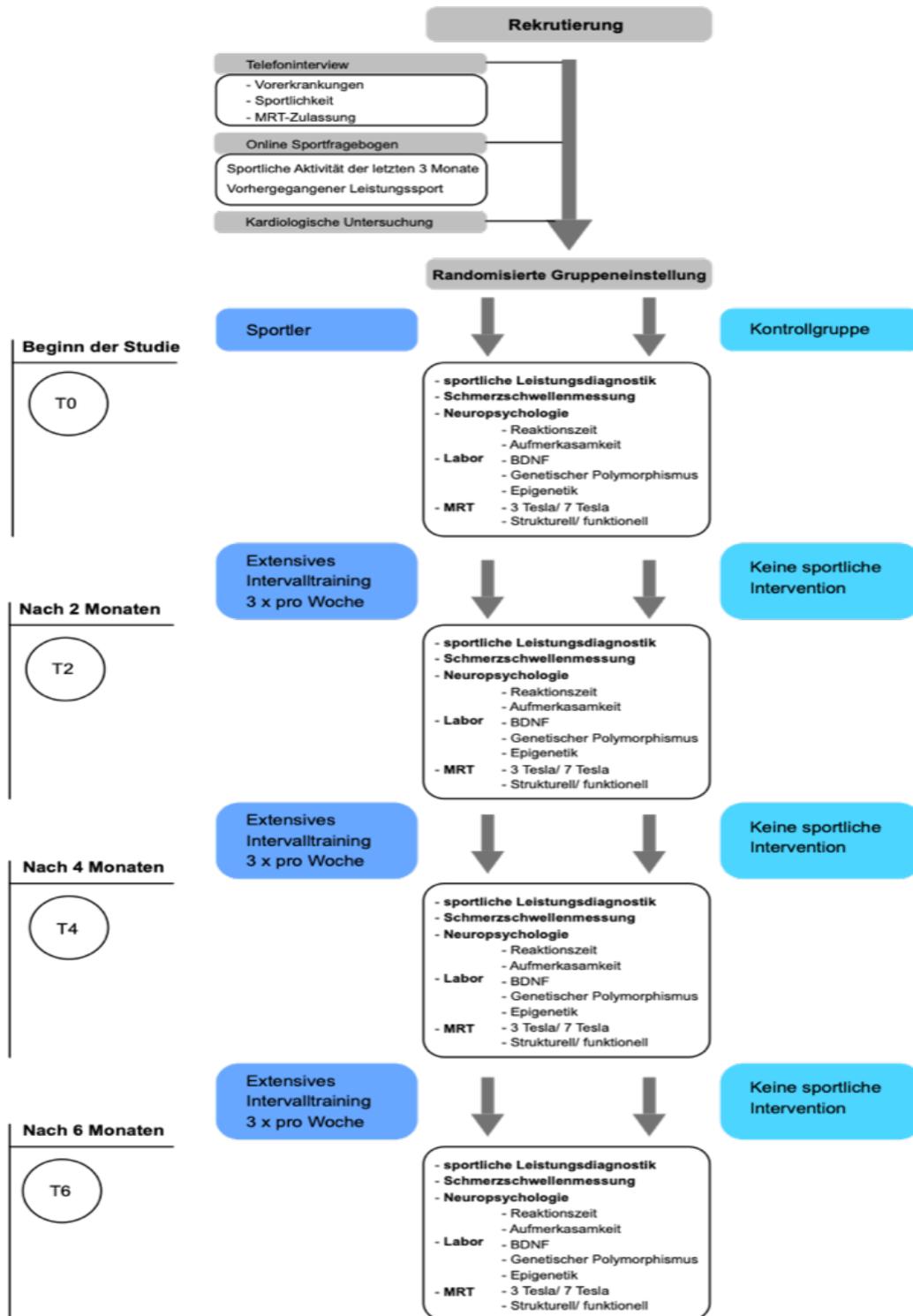


Abb. 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs

2.3 Leistungsdiagnostik

Um die individuelle Leistungsfähigkeit der ProbandInnen festzustellen, absolvierten diese zu Beginn der Studie sowie zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 eine Leistungsdiagnostik auf dem Laufband (Woodway, Weil am Rhein, Deutschland).

Neben der Aufzeichnung von Gewicht und Größe wurden Ruhepuls und Ruheblutdruck (nach Riva Rocci) erhoben sowie eine Messung des Hämoglobinwertes im Blut (DiaSpect Tm Analyser, EKF Diagnostic GmbH, Barleben, DE) und eine Körperfettbestimmung (Womersley et al., 1976) durchgeführt. Die Messung des Körperfetts mithilfe einer Harpenden-Körperfetzange wurde an sieben Körperstellen durchgeführt: Bizeps, Trizeps, infrascapular, suprailiacal, paraumbilical, Oberschenkelvorderseite und Wade. Hierfür wurde der Mittelwert aus drei Messungen pro Messpunkt berechnet.

Für die Messung der Herzfrequenz während der Diagnostik wurde ein Brustgurt (Polar, Kempele, Finnland) verwendet. Die Atmung wurde über eine Hans-Rudolph-Gesichtsmaske und ein Spirometer (Cortex, Metalyser 3B, Deutschland) gemessen. Protokolliert wurden die Parameter durch die Software Metastudio (Cortex, Deutschland).

Unmittelbar vor Beginn der Leistungsdiagnostik wurde in Ruhe eine Lungenfunktion im Stehen auf dem Laufband durchgeführt. Bestimmt wurden die funktionelle Vitalkapazität (FVC), das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1), die Peak Expiratory Flow Rate (PEF) und die Maximale freiwillige Ventilation (MVV). Innerhalb dieser Studie wurde der Wert für MVV indirekt aus dem ausgeatmeten Volumen innerhalb der ersten 0,25 Sekunden (FEV 0.25) berechnet. Die MVV ist in der Regel etwa 25% höher als die bei maximaler Ausübung beobachtete Belüftung (Eston R, 2001).

Der Laktat-Stufentest begann mit einer kurzen Ruhephase von 2 Minuten. Anschließend wurden die anfängliche Laufgeschwindigkeit von 6 km/h und eine Steigung von 1% eingestellt (Jones und Doust, 1996). Jede Stufe dauerte jeweils drei Minuten. 30 Sekunden vor Beendigung der Stufe wurde die subjektive Beanspruchung mittels BORG-Skala (Borg, 1982) abgefragt. Nach jeder Stufe folgte eine 30-sekündige Pause, in der den Probanden aus einem Finger der rechten Hand 20 µl Kapillarblut entnommen wurde, welches nach Ende der Intervention sofort auf die Vollblut-Laktat-Konzentration analysiert wurde (Biosen C-Line, EKF Diagnostic GmbH, Barleben, DE). Zum Start der nächsten

Stufe wurde die Geschwindigkeit um 1 km/h erhöht. Dieses Schema wurde bis zum Erreichen der völligen Erschöpfung der ProbandInnen wiederholt. Die völlige Erschöpfung wurde angenommen, wenn der/die ProbandIn entweder während einer Stufe den Test abbrach oder am Ende einer Stufe auf der BORG-Skala mit dem Wert 20 die maximale Erschöpfung angab.

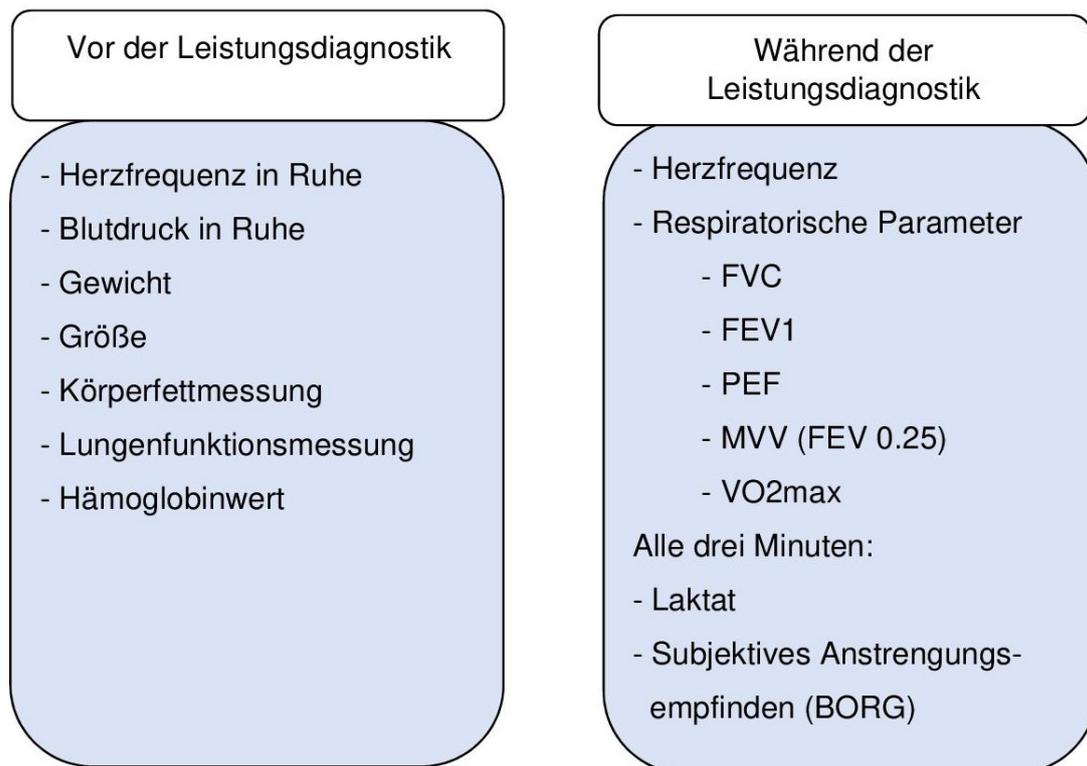


Abb. 2: Werteerhebung Leistungsdiagnostik

Durch eine Qualitätskontrolle wurde überprüft, ob bei allen Probanden eine Ausbelastung erreicht wurde. Die Kriterien stammen aus "Methods for Measurement of Physical Fitness and Training Recommendations in Studies on Humans" (Hollmann et al., 2012). Innerhalb dieser Arbeit wurde der alleinigen Betrachtung des VO2max-Wertes eine nur eingeschränkte Aussagekraft über die Ausbelastung nachgewiesen. Deshalb wurden

erweiterte Bedingungen ergänzt, um eine einheitliche Ausbelastung definieren zu können. Dazu zählen:

- Erreichen einer Herzfrequenz von 190 Schlägen pro Minute bzw. 220 Schläge pro Minute minus das Lebensalter des/der ProbandIn
- Erreichen eines Respiratorischen Quotienten von ungefähr 30 - 35
- Abbruch des Anstiegs des Sauerstoffpulses durch ein abruptes Abflachen bei einer konstanten Leistung
- Laktat-Konzentration im arteriellen Blut von 8 - 10 mmol

Die Laktat- und die anaerobe Schwelle der ProbandInnen wurden durch das First-Rise- und Dmax-Verfahren festgelegt. Beim First-Rise-Verfahren entsprach die anaerobe Schwelle der Laktatkonzentration, bei der es zu einem sprunghaften Anstieg von 1 mmol gekommen ist. Beim Dmax-Verfahren wird die Laktatschwelle grafisch bestimmt, indem man eine Gerade auf der Laktatkurve zwischen Ausgangswert und einem Punkt auf der Kurve zieht, der den maximalen senkrechten Abstand einer Gerade zwischen Ausgangswert und Endpunkts der Kurve bildet (Heuberger et al., 2018).

In Verbindung mit der interpolierten Geschwindigkeit bzw. Herzfrequenz ließen sich genauere Veränderungen ermitteln, jenseits der rein subjektiven Verbesserung durch z.B. eine höhere Endgeschwindigkeit oder eine spätere Abbruchstufe in der Leistungsdiagnostik. Als respiratorischer Parameter wurde der $VO_2\text{max}$ ($VO_2\text{peak}$) ermittelt.

Als Bewertungskriterien für die aerobe Fitness der ProbandInnen wurde allen voran der $VO_2\text{max}$ -Wert herangezogen. Als zusätzliche Indikatoren für eine Zunahme der aeroben Fitness erfolgte die Analyse der Ruheherzfrequenzen, der Laktatschwelle und der Laufbandgeschwindigkeiten, bei der die Laktatschwelle erreicht wurde.

2.4 Intervention

Die 6-monatige Sportintervention umfasste drei individualisierte Trainingseinheiten pro Woche. Im ersten Monat der Studie wurden alle Trainings auf einem Laufband unter Aufsicht durchgeführt.

Ab dem zweiten Monat stand es den Probanden frei, ein Training pro Woche in eigener Verantwortung, aber weiterhin nach Studienprotokoll auch außerhalb des Labors zu absolvieren („Hometraining“). Das Training mit einer Dauer von 25 bis 45 Minuten wurde in einem flachen Gelände durchgeführt.

Insgesamt absolvierten die Probanden ca. $62 \pm 10,38$ Trainingseinheiten (**Abb. 3**).

Ab dem dritten Monat durften insgesamt zwei Trainings pro Woche als „Hometraining“ durchgeführt werden.

ProbandInnen, die der Kontrollgruppe zugeteilt waren, wurden dazu angehalten ihr alltägliches Verhalten nicht zu verändern. Alltagsaktivitäten, die schon vor der Studie betrieben wurden, z.B. Arbeitsweg mit dem Fahrrad, Spaziergänge, etc., durften weiterhin wahrgenommen werden.

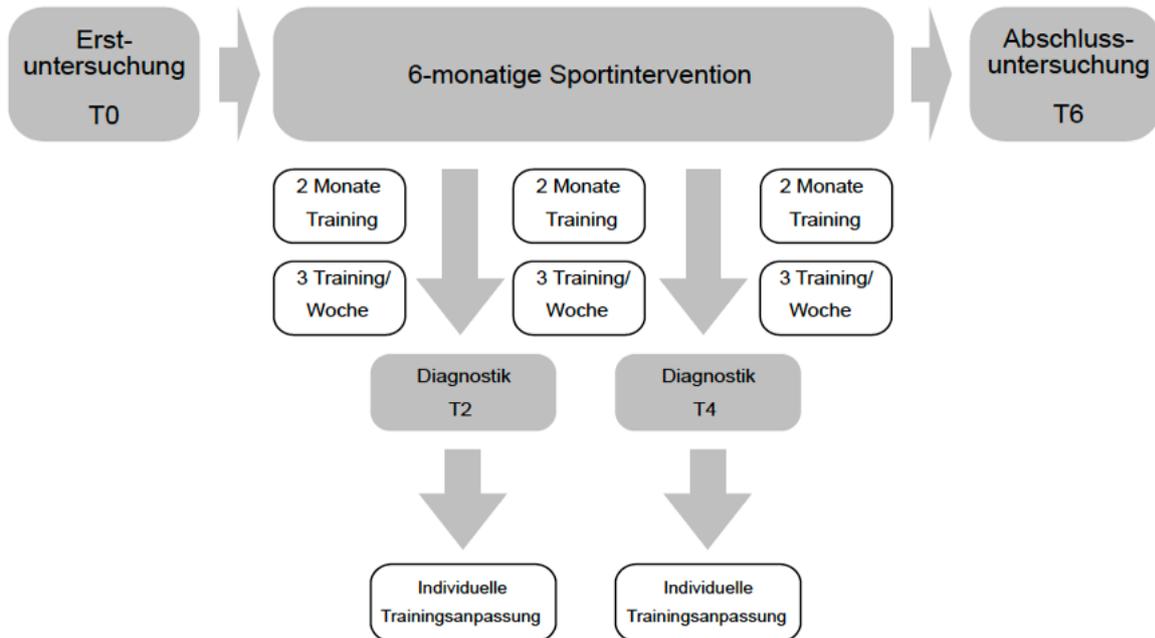


Abb. 3: Trainingsablauf der Studie

Das Ausdauertraining der Interventionsgruppe war als umfangreiches Intervalltraining mit drei- bis fünfminütigen Intervallen bei 75-80% der maximalen Herzfrequenz (HFmax) und drei- bis fünfminütiger aktiver Erholung mit sechs bis acht Wiederholungen konzipiert. Um ein gleichmäßiges Fortschreiten der körperlichen Anpassungen zu gewährleisten, wurde die Trainingsintensität gemäß den Ergebnissen der einzelnen Leistungstests (2 und 4 Monate nach Behandlungsbeginn) individuell angepasst.

Die ProbandInnen in der Kontrollgruppe wurden angewiesen ihren gewohnten Lebensstil beizubehalten, jede Art von Sport zu unterlassen und ihre normalen Ernährungs- und Bewegungspraktiken während der gesamten Studie fortzusetzen.

2.5 Neuropsychologie

Diese Arbeit befasst sich schwerpunktmäßig mit dem Spatial Object Memory Maze. Dieser wurde ebenfalls zu den Zeitpunkten T0, T2, T4 und T6 erhoben und wurde, neben einer Batterie von neuropsychologischen Tests, separat an einem einzelnen Termin durchgeführt. Die Reihenfolge der Tests war zu allen Zeitpunkten gleich (s. **Tab. 5**)

Tab. 5: Aufzählung neuropsychologische Testbatterie

<u>Name des Tests</u>	<u>Datenerhebung</u>
Simple Reaction Time	Aufmerksamkeit
Choice Reaction Time	Aufmerksamkeit
Stroop	Exekutivfunktion
Flanker Task	Verarbeitungs-, Aufmerksamkeits- und Kontrollprozesse
10 min Pause	
Task Switching	Exekutivfunktion
Visual Search	Visuelle Aufmerksamkeit
Trail Making Test A und B	Exekutivfunktion
10 min Pause	
Visual Face Association Task	Assoziatives Gedächtnis
Spatial Object Memory Maze (terminlich separat durchgeführt)	Räumliches Gedächtnis

Vorgabe war, dass alle Probanden ausgeruht zur Testung erscheinen und 24 h vorher keinen Alkohol oder Schmerzmittel einnahmen bzw. 72 h vorher keine psychotropen Substanzen (z.B. Cannabis) konsumieren durften. Außerdem wurden die Probanden instruiert, dass keine physisch oder psychisch anstrengenden Aktivitäten unmittelbar vor der Testung erfolgen durften. Dies wurde mithilfe eines angefertigten Vorabfragebogens überprüft (**Abb. 4**).

Die neuropsychologischen Testungen fanden in einem ruhigen, gut beleuchteten Raum an einem Computer statt, wobei ständig eine Betreuungsperson anwesend war.

Darüber hinaus wurde auf die richtige Positionierung der Probanden geachtet, d.h. auf eine aufrechte Körperhaltung und einen Abstand von 40 cm zum Bildschirm (**Abb. 5**).

Studie: _____ Probanden-ID: _____ Datum: _____

Vorabfragen MRT/Neuropsychologie/Pain-Untersuchung

Bitte nehmen Sie sich vor der Untersuchung einen Moment Zeit, folgende Fragen zu beantworten:

Aktuelle Uhrzeit bei Ausfüllen des Bogens: ____ : ____ Uhr

Haben Sie in den letzten 24 h Kaffee/Schwarztee getrunken? ja nein

Falls Ja: Wie lange ist das letzte Mal her? _____ Stunden

Leiden Sie aktuell unter Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen)? ja nein

Falls Ja: Wie stark? leicht mäßig stark

Haben Sie in den letzten 24 h schmerzstillende Medikamente eingenommen? ja nein

Falls Ja: Wie lange ist die letzte Einnahme her? _____ Stunden

Falls Ja: Was haben Sie eingenommen? Welche Dosis? _____

Haben Sie aktuell Fieber? ja nein

Rauchen Sie aktuell? ja nein

Falls Ja: Wie viele Zigaretten pro Tag? _____ Zigaretten

Falls Ja: Wie lange ist die letzte Zigarette her? _____ Stunden

Haben Sie in den vergangenen 24h Alkohol konsumiert? ja nein

Falls Ja: Wie lange ist das her? _____ Stunden

Falls Ja: Welche Menge? _____

Haben Sie in den vergangenen 72 h andere Rauschmittel konsumiert? ja nein

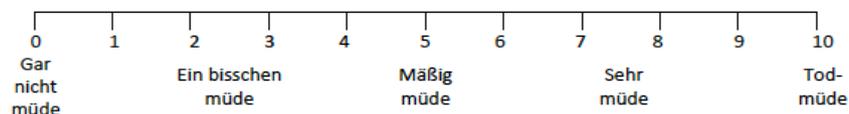
Falls ja: Was? _____

Falls ja: Wie lange ist der letzte Konsum her? _____ Stunden

Wie viele Stunden haben Sie letzte Nacht geschlafen? _____ Stunden

Wie gut haben Sie geschlafen? Gut Mäßig schlecht

Von 0-10: Wie müde fühlen Sie sich jetzt gerade?



Vielen Dank!

Abb. 4: Vorabfragebogen zur Überprüfung der Probanden vor den neuropsychologischen Testungen



Abb. 5: Beispielhafte Darstellung eines Probanden bei der Testung

2.5.1 Spatial Object Memory Maze

Die Messung der hippocampus-spezifischen Funktion des räumlichen Gedächtnisses erfolgte mit einem virtuellen Spatial Object Memory Maze (Doeller et al., 2010; Kunz et al., 2015). Die ProbandInnen navigierten durch eine kreisrunde Graslandschaft (Durchmesser: 9500 virtuelle Einheiten), die durch Felswände begrenzt war und in der sich keine Markierungen zur Orientierung befanden (s. **Abb. 6**). Nacheinander wurden den ProbandInnen pro Testung acht von zwölf möglichen Alltagsgegenständen präsentiert (Vase, Globus, Aubergine, Babyflasche, Gummiente, Aktentasche, Fass, Tacker, Kalender, Wecker, Basketball), die innerhalb der Arena zunächst an verschiedenen, zufälligen Orten aufgesammelt werden mussten (Lernphase). In dieser Phase gab es für die ProbandInnen keine zeitliche Limitierung. Im zweiten Schritt wurden die Gegenstände erneut für 2 s eingeblendet und sollten, möglichst genau, am selben Ort wieder abgelegt werden (Abrufphase). Die ProbandInnen erhielten ein Feedback über die Genauigkeit in Form eines von fünf möglichen eingeblendeten Smileys, je nach Abstand zum Ablageort, die für je 1,5 s angezeigt wurden. Danach sollten die Probanden den Gegenstand von der korrekten Position erneut einsammeln (Wiederholungsphase), sodass über die Zeitdauer des Experiments ein Lerneffekt entstand. Nach jedem

einzelnen dieser Durchgänge erschien auf dem Bildschirm für drei bis fünf Sekunden (Dauer randomisiert und normiert) ein weißes Fadenkreuz vor schwarzem Hintergrund. Diesen Vorgang wiederholten die Probanden für 160 Durchgänge, nach denen sich das letzte Objekt wiederholte und das Experiment durch den Untersucher beendet wurde. Für jeden der Testzeitpunkte wurde eine andere Version des Tasks mit unterschiedlicher Zusammensetzung und Abfolge der Gegenstände gewählt.

Gemessen wurden der Abstand vom Ablageort des Probanden zu dem korrekten Ablageort der Gegenstände, sowie die Zeit, die der Proband pro Ablage benötigte. Daraus wurden für jeden Messzeitpunkt T 0-6 jeweils die Mittelwerte für den Abstand (*Mean Drop Error*) und die Zeit pro Item (*Mean Drop Time*) berechnet.



Abb. 6: Beispielhafte Darstellung der virtuellen Arena aus dem Spatial Object Memory Maze; links mit aufzusammelndem Objekt, rechts mit Feedback-Smiley nach korrekter Ablage, modifiziert nach Abb. 1 aus Kunz et al. (2015).

2.6 Hippocampus Volumina

Zu den jeweiligen Messzeitpunkten T 0, 2, 4 und 6 wurde bei jedem Probanden eine MRT-Untersuchung des Schädels durchgeführt. Vor Einschluss in die Studie wurden alle ProbandInnen ärztlich auf eine MRT-Tauglichkeit untersucht. Bei den weiblichen Probandinnen erfolgte zu jedem Testzeitpunkt im Voraus ein Schwangerschaftsausschluss mittels ärztlich befundetem beta-hCG-Schnelltest.

Die Aufnahmen entstanden in einem 3-Tesla Siemens Magnetom Skyra MRT-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn. Es wurden 192 T1-gewichtete Schnittbilder des Hirns mit folgenden technischen Spezifikationen erzeugt: $1 \times 3_{z1}$ CAIPIRINHA, *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.

Die kortikale Rekonstruktion und die volumetrischen Segmentierungen wurden mithilfe des open-source Bildanalyseprogramm Freesurfer 7.0 (FreeSurfer, 2023) durchgeführt, welches online dokumentiert und kostenlos abrufbar ist. Zunächst wurden die importierten MRT-Rohdaten von Freesurfer 7.0 prozessiert. Unter anderem erfolgte ein Ausgleich von Bewegungsartefakten, eine Normierung der Intensitäten, die Entfernung von Knochengewebe, die Segmentierung von Cortex, subkortikalen Strukturen und weißer Substanz sowie eine Oberflächenberechnung.

Das Volumen beider Hippocampi, sowie das von 19 bilateralen Subregionen (s. **Tab. 6**) sowie das geschätzte intrakranielle Volumen (estimated total intracranial volume, eTIV) wurden mithilfe des Hippocampus-Moduls in Freesurfer 7.0 erfasst (Iglesias et al., 2015). Anschließend erfolgte eine optische Qualitätskontrolle der generierten Subregionen mithilfe eines Protokolls zur gezielten Qualitätsanalyse (Sämann et al., 2022).

Die dabei untersuchten hippocampalen Subregionen entsprachen den Regionen, die in der Literatur mit räumlichem Lernen und Gedächtnis assoziiert sind. Im Cornu Ammonis sind mehrere Funktionen des räumlichen Gedächtnisses verortet, wobei die CA3-Region besonders mit dem räumlichen Kurzzeitgedächtnis und die CA1-Region mit dem allgemeinen Lernen von räumlichen Gedächtnisinhalten assoziiert sind (Prathap et al., 2021). In Regionen des Gyrus dentatus finden Lernen und Verarbeiten von räumlichen

Gedächtnisinhalten und deren Integration in den zeitlichen Kontext statt (Kesner, 2013). Außerdem ist der Gyrus dentatus, wie bereits erwähnt, Ort hippocampaler Neurogenese. In Prä- und Parasubiculum gibt es Hinweise auf das Vorkommen von Gitterzellen, die funktionell an der räumlichen Orientierung eines Individuums beteiligt sind (Boccarda et al., 2010). Das Subiculum ist neben allgemeinen Funktionen der Gedächtnisbildung insbesondere auch bei der räumlichen Orientierung und Navigation beteiligt (Gabrieli et al., 1997; O'Mara et al., 2009).

Tab. 6: Übersicht über die in Freesurfer 7.0 segmentierten Subregionen des Hippocampus

Region	Subregionen
Parasubiculum	parasubiculum
Präsubiculum	presubiculum_head
	presubiculum_body
Subiculum	subiculum_head
	subiculum_body
Cornu Ammonis Region 1	CA1_head
	CA1_body
Cornu Ammonis Region 3	CA3_head
	CA3_body
Cornu Ammonis Region 4	CA4_head
	CA4_body
Gyrus dentatus – Körnerzellband und Molekularschicht	GC_ML_DG_head
	GC_ML_DG_head
Molekularschicht	molecular_layer_HP_head
	molecular_layer_HP_body
Hippocampus-Amygdala-Transition-Area (HATA)	HATA
Fimbria hippocampi	fimbria
Hippocampus-Schwanz	hippocampal_tail
Fissura hippocampi	Hippocampal_fissure

2.7 Datenanalyse

Initial erfolgte eine explorative Datenanalyse mithilfe von SPSS Statistics (Version 28; IBM; Armonk, New York, USA) zur orientierenden Untersuchung von Mittelwerten, Standardabweichung und Ausreißern. Alle Ausreißer wurden einzeln geprüft und für plausible Messwerte befunden und somit in die finalen Analysen miteingeschlossen.

In einem zweiten Schritt wurde ein Linear Mixed Effects Modell (LME) (Emotion Questionnaire Analysis, Julian Klein, 2021) mittels R (R Core Team, 2020) in RStudio (RStudio Team, 2019) erstellt, da es im Vergleich zu einer ANOVA (*Analysis of Variance*) mit Messwiederholung zur Erfassung longitudinaler Gruppenunterschiede eine höhere statistische Power liefert (Bernal-Rusiel et al., 2013). Als Kovariaten wurden die Effekte von Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Zeit auf die jeweilige Messvariable ermittelt (*fixed effects*, Signifikanzniveau $p < 0.05$). Bei der Analyse der MRT-Daten wurde zusätzlich der Effekt des geschätzten intrakraniellen Volumens (*estimated total intracranial volume*, eTIV) auf die Hippocampus-Volumina untersucht, um Aufschluss über den Einfluss des cerebralen Gesamtvolumens auf das Hippocampusvolumen zu gewinnen (Signifikanzniveau $p < 0.05$). Im Falle von Signifikanz bezüglich der Effekte der Kovariaten, erfolgte im Rahmen einer Post-Hoc-Analyse mittels Tukey-Test der paarweise Vergleich der unterschiedlichen Messzeitpunkte innerhalb der beiden Gruppen, um Änderungen der jeweiligen Messvariable über den zeitlichen Verlauf der Studie zu erfassen (Signifikanzniveau $p < 0.05$) (Tukey, 1949). Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Effektstärke (*Cohen's d*) (Cohen, 1988).

Abschließend wurden die Messwerte mittels Pearson-Korrelation auf lineare Zusammenhänge geprüft (Signifikanzniveau $p < 0.05$) (Bravais, 1844; Pearson, 1895). Die Erstellung sämtlicher Graphen erfolgte ebenfalls in R.

3. Ergebnisse

3.1 Körperliche Fitness

In Bezug auf die Ruheherzfrequenz zeigte sich im LME eine signifikante Interaktion zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und der Gruppenzugehörigkeit (*Group*Time effect*, $F(1; 63,78) = 4,16$, $p = 0,046$). In der Post-Hoc-Analyse zeigte sich in der Interventionsgruppe ein leichter, abnehmender Trend der Ruheherzfrequenz ($t(60,7) = -2,44$, $p = 0,080$, $d = -0,96$) zwischen T0 ($66,97 \pm 8,84 \text{ min}^{-1}$) und T6 ($64,97 \pm 10,30 \text{ min}^{-1}$). In der Kontrollgruppe gab es keine signifikante Änderung. Es gab keine signifikanten Effekte von Alter oder Geschlecht auf die Ruheherzfrequenz.

In Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) gab es signifikante Haupteffekte von Untersuchungszeitpunkt ($F(1; 68,06) = 9,44$, $p = 0,003$) und Geschlecht ($F(1; 20) = 20,68$, $p < 0,001$) sowie eine signifikante Interaktion zwischen Untersuchungszeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit (*Group*Time effect*, $F(1; 68,05) = 33,30$, $p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Effekt des Alters auf die VO_2max . In der Post-Hoc-Analyse zeigte sich in der Interventionsgruppe jeweils ein signifikanter Unterschied der VO_2max zwischen T0 und T2 ($t(64) = 4,14$, $p < 0,001$, $d = 1,51$), T0 und T4 ($t(64) = 6,48$, $p < 0,001$, $d = 2,37$) sowie T0 und T6 ($t(64,1) = 0,33$, $p < 0,001$, $d = 0,12$). Die VO_2max erhöhte sich in der Interventionsgruppe von $39,88 \pm 5,30 \text{ ml O}_2/\text{min}$ zu T0 auf $43,47 \pm 6,27 \text{ ml O}_2/\text{min}$ zu T6. In der Kontrollgruppe war keine signifikante Änderung der VO_2max zwischen den Zeitpunkten festzustellen (s. **Abb. 7** und **Abb. 8**).

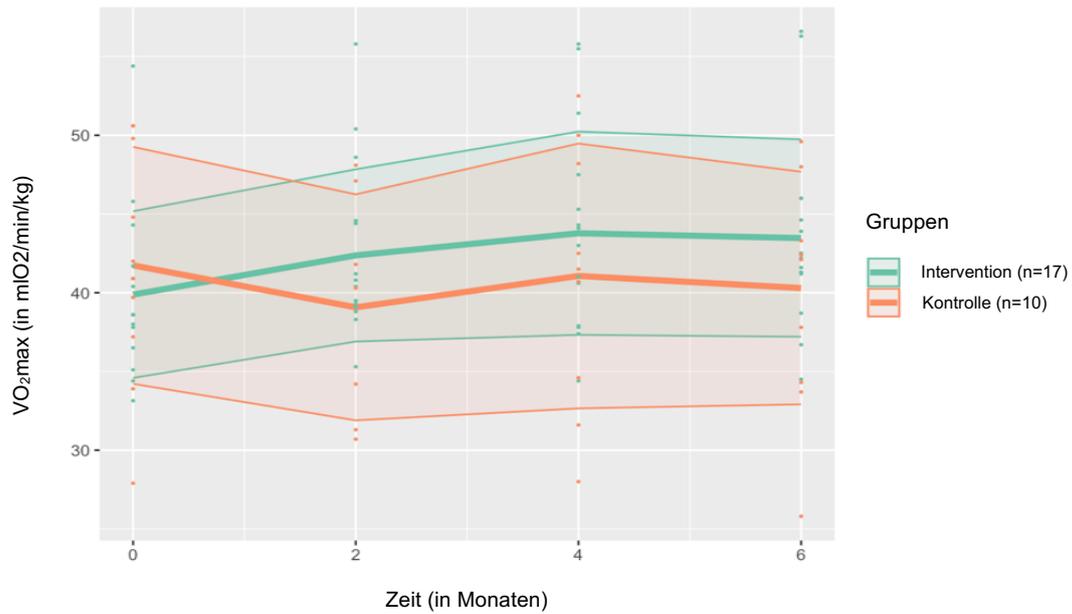


Abb. 7: Verlauf der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}); Mittelwerte mit Standardabweichung

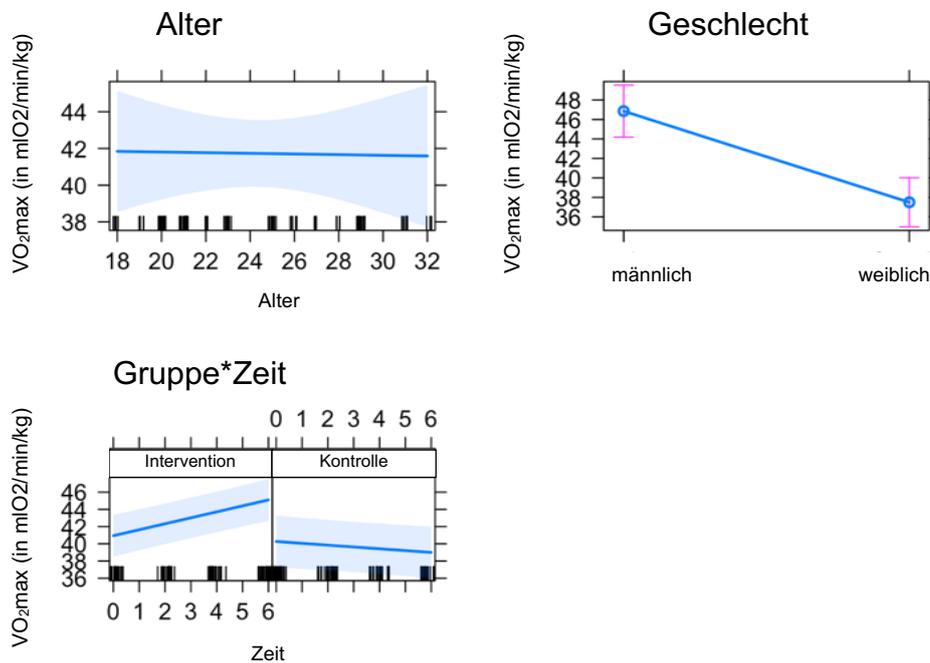


Abb. 8: Linear Mixed Effects Modell; Effekte von Alter Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Zeit auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max})

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Laktatschwelle (berechnet nach Dmax-Verfahren) ($F(1; 77,15) = 12,23, p < 0,001$). Es gab keine signifikanten Effekte von Alter oder Geschlecht auf die Laktatschwelle. In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Zeitpunkten.

Zusätzlich erfolgte die Analyse der Laufband-Geschwindigkeit, bei der die ProbandInnen die individuelle Laktatschwelle (berechnet nach Dmax-Verfahren) erreichten. Hier zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Untersuchungszeitpunktes auf die Geschwindigkeit bei Erreichen der Laktatschwelle ($F(1; 74,21) = 6,80, p = 0,011$), sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Untersuchungszeitpunkt (*Group*Time effect*, $F(1; 74,19) = 23,25, p < 0,001$). Bezüglich Alter und Geschlecht gab es keine signifikanten Effekte. In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich in der Interventionsgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T 0 und T 4 ($t(70) = 4,75, p < 0,001, d = 1,63$), T0 und T6 ($t(70,2) = 5,50, p < 0,001, d = 1,93$), sowie T2 und T6 ($t(70,2) = 3,16, p = 0,012, d = 1,11$). Die Laufband-Geschwindigkeit, bei der die Laktatschwelle (berechnet nach Dmax-Verfahren) erreicht wurde, erhöhte sich in der Interventionsgruppe von $8,88 \pm 1,80$ km/h zu T 0 auf $10,49 \pm 1,69$ km/h zu T6. In der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Änderungen zwischen den Zeitpunkten messbar.

3.2 Spatial Object Memory Maze

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Untersuchungszeitpunktes auf den Mean Drop Error ($F(1; 77,18) = 0,51, p < 0,001$). Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Effekt auf den Mean Drop Error. In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich in der Interventionsgruppe signifikante Unterschiede des Mean Drop Error zwischen T0 und T2 ($t(73) = -5,32, p < 0,001, d = -1,83$), T0 und T4 ($t(73) = -5,23, p < 0,001, d = -1,79$), sowie T0 und T6 ($t(73,1) = -5,09, p < 0,001, d = -1,78$). Der Mean Drop Error nahm in der Interventionsgruppe von $1202,89 \pm 390,06$ Virtual Units zu T 0 auf $874,11 \pm 358,35$ Virtual Units zu T 6 ab. In der Kontrollgruppe war in der Post-Hoc-Analyse keine signifikante Änderung des Mean Drop Error feststellbar (s. **Abb. 9** und **Abb. 10**)

Es gab signifikante Effekte von Gruppenzugehörigkeit ($F(1; 30,26) = 5, p = 0,032$) und Untersuchungszeitpunkt auf die Mean Drop Time ($F(1; 77,24) = 9,63, p = 0,003$). Alter und Geschlecht hatten keine signifikanten Effekte. In der Post-Hoc-Analyse zeigte sich in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied der Mean Drop Time zwischen T0 und T6 ($t(73,2) = -3,06, p = 0,016, d = -1,07$). Die Mean Drop Time nahm in der Interventionsgruppe von $13,97 \pm 4,68$ s auf $12,02 \pm 3,37$ s ab. In der Kontrollgruppe gab es in der Post-Hoc-Analyse keine signifikante Änderung der Mean Drop Time (s. **Abb. 11** und **Abb. 12**).

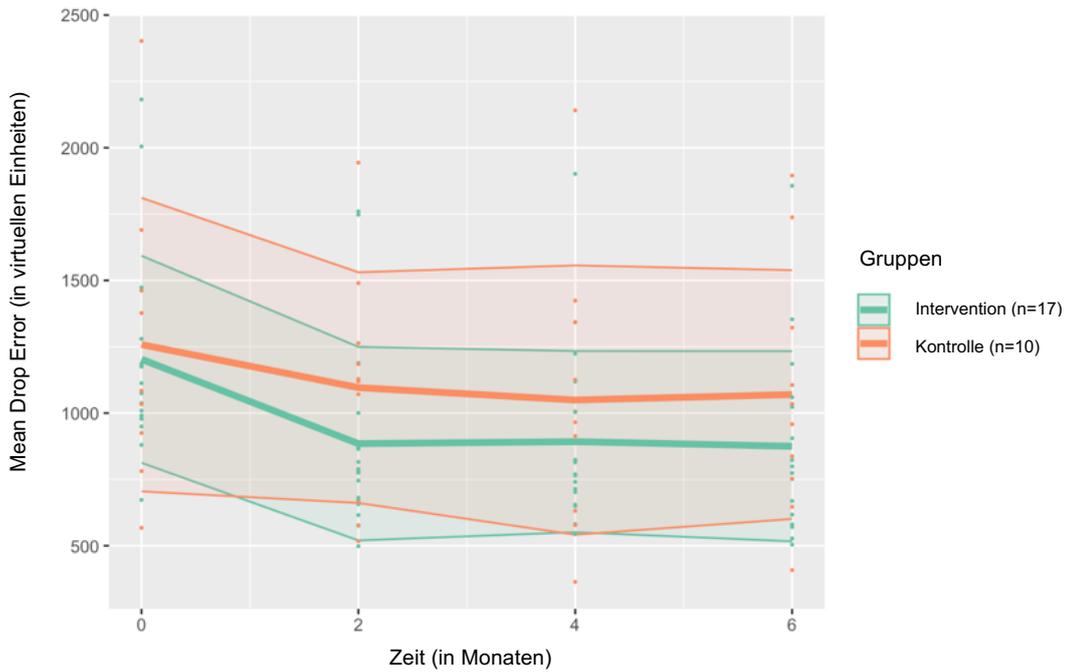


Abb. 9: Verlauf des Mean Drop Error; Mittelwerte und Standardabweichung

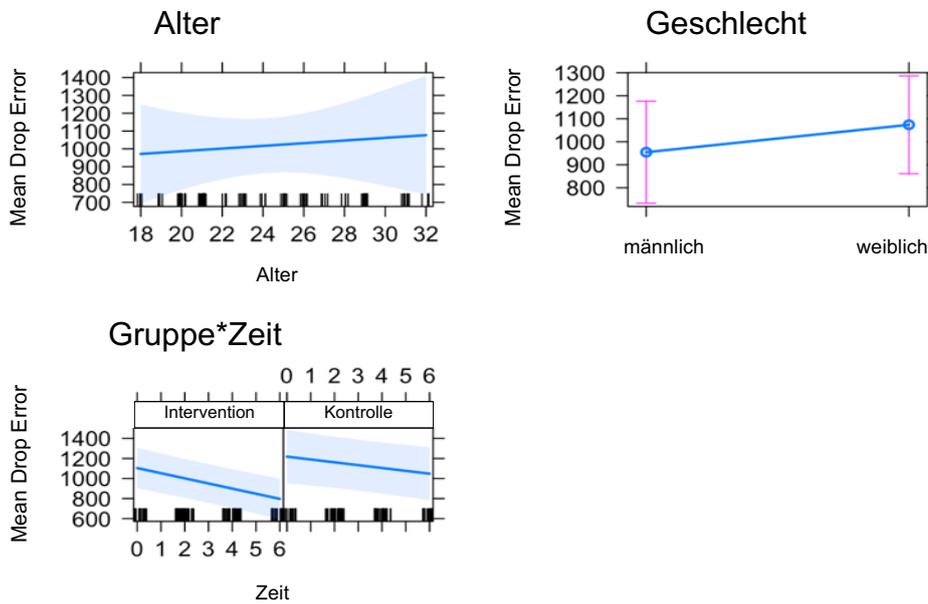


Abb. 10: Linear Mixed Effects Modell; Effekte von Alter Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Zeit auf den Mean Drop Error (in virtuellen Einheiten)

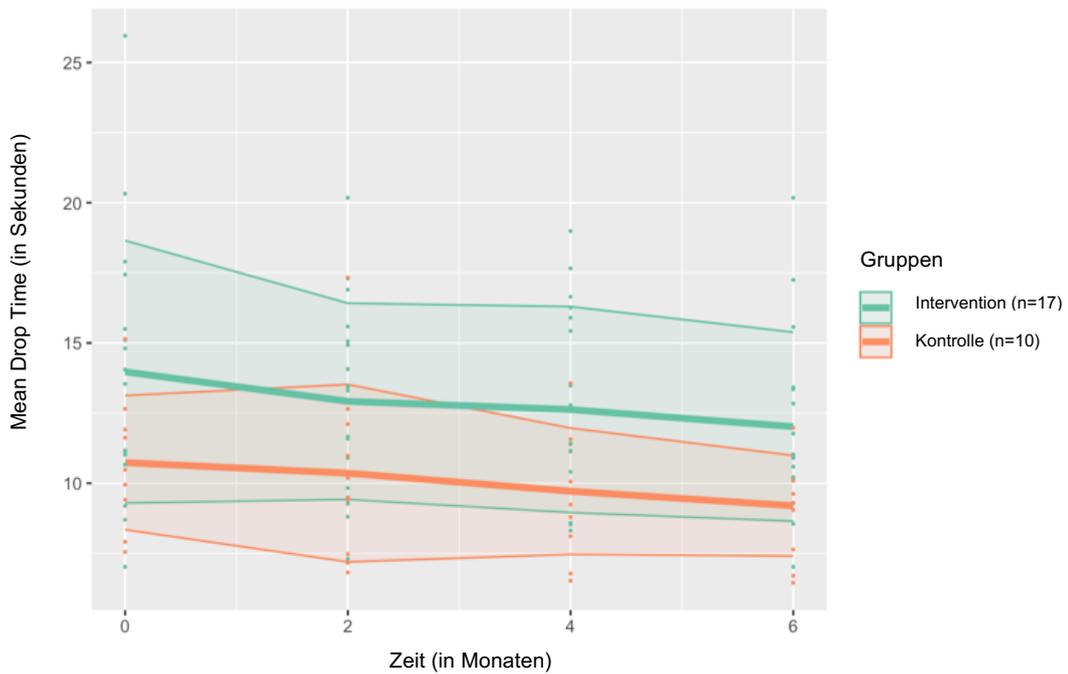


Abb. 11: Verlauf der Mean Drop Time; Mittelwerte und Standardabweichung

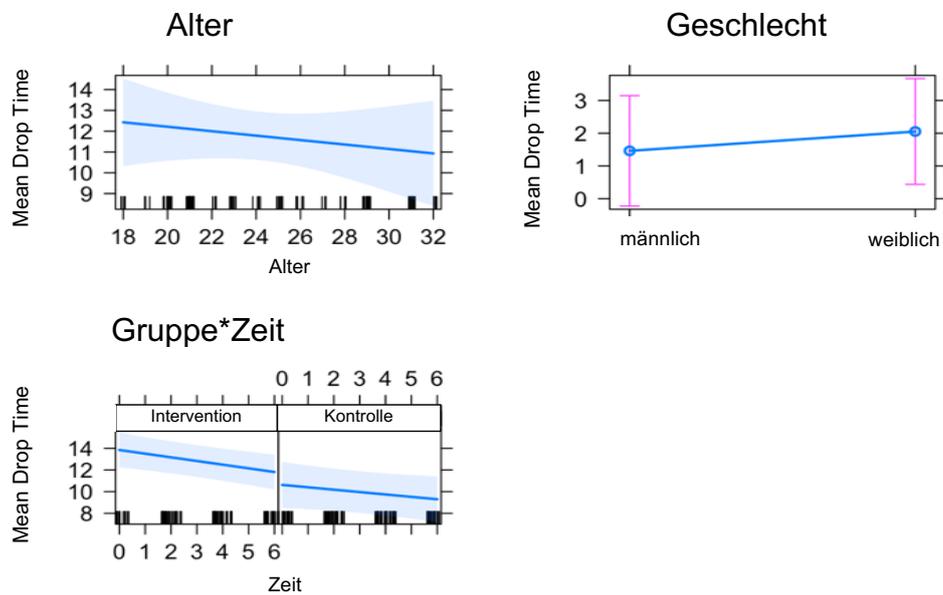


Abb. 12: Linear Mixed Effects Modell; Effekte von Alter Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Zeit auf die Mean Drop Time (in Sekunden)

3.3 Volumina der Hippocampus-Subregionen

Es wurden die Effekte auf die Volumina beider Hippocampi und den 19 bilateralen Subregionen untersucht. Die nachfolgende **Tab. 8** gibt einen Überblick über die Subregionen mit einer signifikanten Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Zeit (*Group*Time effect*) auf die entsprechenden Volumina.

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des eTIV auf das Volumen des linken Hippocampus-Körpers ($F(1; 22) = 7,38, p = 0,013$), sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit (*Group*Time effect*, $F(1; 78) = 4,28, p = 0,042$). In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede des Volumens des linken Hippocampus-Körpers über die Untersuchungszeitpunkte.

In Bezug auf das Volumen der linken Fissura Hippocampi zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit (*Group*Time effect*, $F(1; 77,98) = 4,86, p = 0,030$). In der Post-Hoc-Analyse zeigte sich in der Interventionsgruppe kein signifikanter Unterschied des Volumens zwischen den Untersuchungszeitpunkten. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein starker Trend der Vergrößerung der Linken Fissura Hippocampi ($t(74) = 2,60, p = 0,053, d = 1,16$) von T0 zu T6. Das Volumen nahm in der Kontrollgruppe von $178,28 \pm 23,23$ zu T0 auf $189,16 \pm 25,21$ zu T6 zu.

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt von Alter ($F(1; 21,99) = 7,39, p = 0,013$) auf das Volumen des linken Subiculus, sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit ($F(1; 78) = 4,23, p = 0,043$). In der Post-Hoc-Analyse gab es in der Interventionsgruppe einen starken Trend zur Zunahme des Volumens des linken Subiculus zwischen den Zeitpunkten T0 und T6 ($t(74) = 2,61, p = 0,053, d = 0,91$). Das Volumen des linken Subiculus nahm in der Interventionsgruppe von $442,64 \pm 48,66$ zu T0 auf $446,40 \pm 51,12$ zu T6 zu. In der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Änderungen des Volumens des Subiculus.

Es zeigte sich ein starker Trend hinsichtlich eines Effektes des eTIV auf das Volumen des Körpers der rechten CA 4-Region ($F(1; 22) = 3,97, p = 0,059$), sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit (*Group*Time effect*, $F(1; 78) = 4,95, p = 0,029$). In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen des Volumens des Körpers der rechten CA 4-Region.

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des eTIV auf das Volumen des Körnerzellbandes des rechten Gyrus dentatus ($F(1;22) = 7,84$ $p = 0,010$), sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit (*Group*Time effect*, $F(1; 78,01) = 4,61$ $p = 0,035$). In der Post-Hoc-Analyse gab es in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen des Volumens des Körnerzellbandes und der Molekularschicht des rechten Gyrus dentatus.

Tab. 7: Überblick über die Haupteffekte auf die Volumina von linkem und rechtem Hippocampus, sowie Subregionen in denen eine signifikante Interaktion von Gruppe*Zeit existiert

	SUBREGION	INTERVENTION		KONTROLLEN		Sig. Haupteffekte (p-Wert)
		T0 (mm ³)	T6 (mm ³)	T0 (mm ³)	T6 (mm ³)	
LINKS	Hippocampus	3704,88 ± 366,99	3704,90 ± 378,26	3499,25 ± 302,22	3488,45 ± 294,84	eTIV (0,017)
	Hippocampus (body)	1224,68 ± 103,34	1228,60 ± 107,52	1175,09 ± 92,28	1165,39 ± 93,11	Gruppe*Zeit (0,042), eTIV (0,013)
	Fissura Hippocampi	178,09 ± 27,17	175,57 ± 31,96	178,28 ± 23,23	189,16 ± 25,21	Gruppe*Zeit (0,030)
	Subiculum (body)	237,61 ± 27,78	243,17 ± 69,77	222,00 ± 23,35	225,16 ± 16,99	Zeit (0,011), Alter (0,013), Gruppe*Zeit (0,043)
RECHTS	Hippocampus	3757,39 ± 249,11	3749,24 ± 239,84	3551,96 ± 372,98	3555,21 ± 365,71	Gruppe (0,046), eTIV (0,006)
	CA-4 (Body)	123,40 ± 9,48	124,39 ± 31,79	123,81 ± 15,54	122,96 ± 15,29	Gruppe*Zeit (0,029)
	Gyrus Dentatus (Granular Cell & Molecular Layer)	131,56 ± 9,14	132,08 ± 8,99	132,44 ± 14,83	131,31 ± 14,88	Gruppe*Zeit (0,035), eTIV (0,010)

3.4 Korrelationen

Um die einzelnen Parameter miteinander zu korrelieren, wurden die jeweiligen Differenzen (Δ) der Messwerte von Mean Drop Error und VO_{2max} zwischen den Zeitpunkten T0 und T6 gebildet. Diese wurden mit den Volumendifferenzen der Hippocampus-Subregionen zwischen T0 und T6 korreliert.

In der Interventionsgruppe gab es eine starke positive Korrelation ($r = 0,53$, $p = 0,03$) zwischen der Änderung des Mean Drop Errors und der Volumenzunahme des linken Hippocampus (s. **Abb. 13**).

Über die gesamte Kohorte hinweg gab es eine moderate positive Korrelation zwischen VO_{2max} und der Volumenänderung des linken Subiculum ($r = 0,47$, $p = 0,03$) (s. **Abb. 14**) sowie eine moderate negative Korrelation zwischen der Änderung von VO_{2max} und der Volumenänderungen der linken Fissura hippocampi ($r = -0,46$, $p = 0,03$) (s. **Abb. 15**).

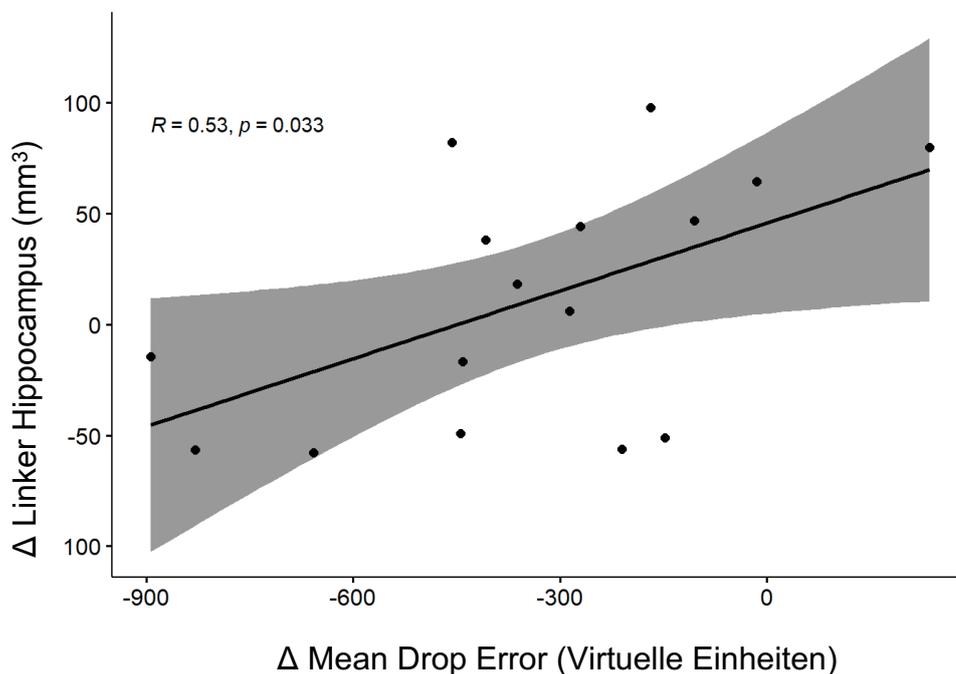


Abb. 13: Korrelation zwischen der Änderung des Mean Drop Error und der Volumenänderungen des linken Hippocampus in der Interventionsgruppe

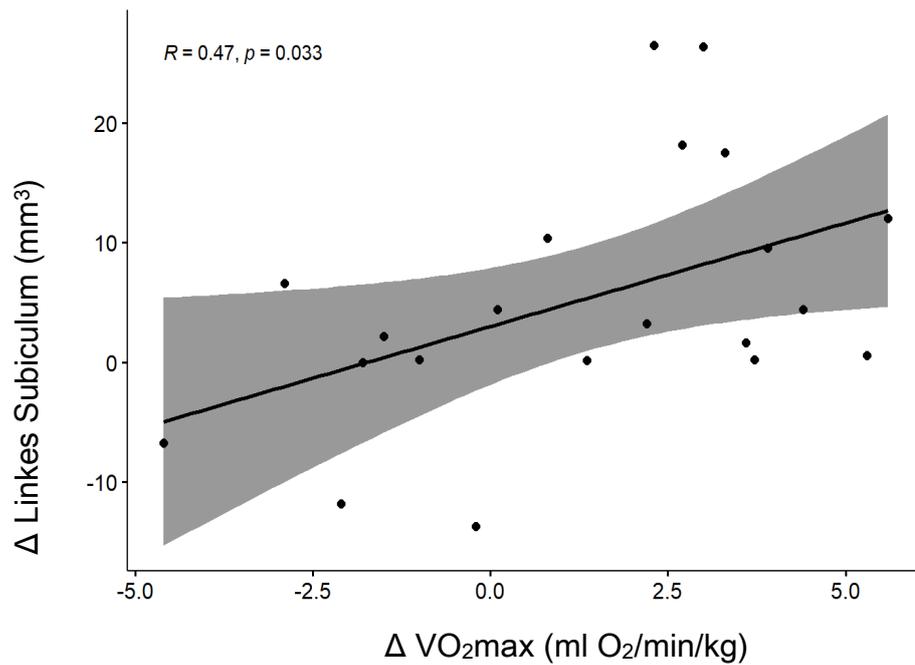


Abb. 14: Korrelation zwischen Änderung des VO_2max und der Volumenänderung des linken Subiculus in der Gesamtkohorte

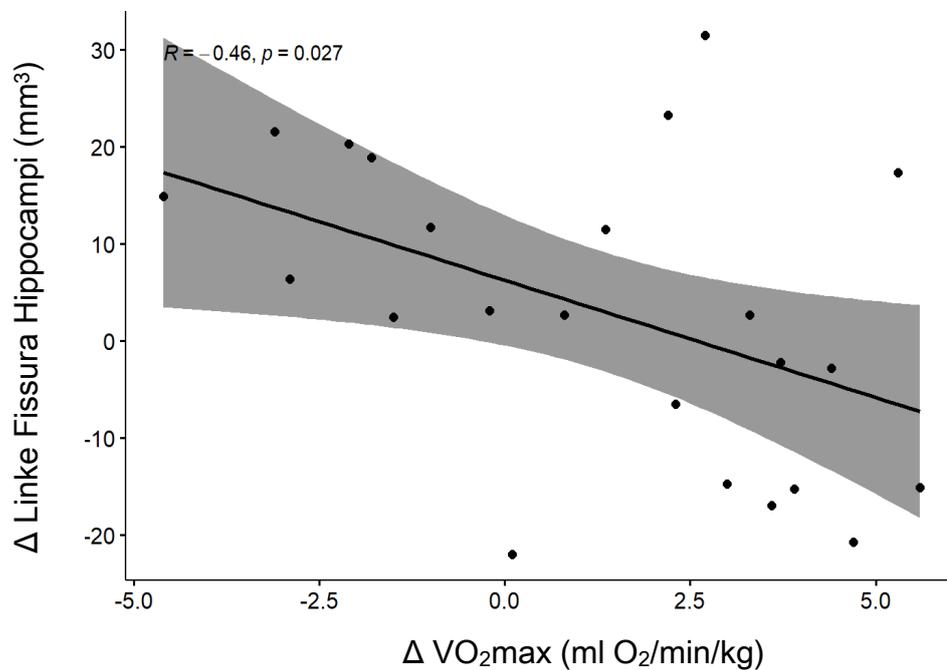


Abb. 15: Korrelation zwischen Änderung des VO_2max und der Volumenänderung der linken Fissura hippocampi in der Gesamtkohorte

4. Diskussion

Die Ergebnisse aus der Analyse der Fitnessstests zeigen, dass die Interventionsgruppe ihre aerobe Ausdauer während des 6-monatigen Trainings gesteigert hat. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe kam es in der Interventionsgruppe zu einer Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), wie der Effekt der Interaktion von Gruppe und Zeit suggeriert und die Post-Hoc-Analyse mit einer signifikanten Zunahme des $VO_2\text{max}$ -Wertes in der Interventionsgruppe belegt. Zudem kann die Reduktion der Ruheherzfrequenz in der Interventionsgruppe zwischen T0 und T6 als Surrogatparameter für eine Verbesserung der kardiovaskulären Ausdauer interpretiert werden. Bezüglich der Laktatschwelle zeigte sich, gemessen am nominalen Laktatwert, keine signifikante Steigerung. Jedoch wurde diese innerhalb der Interventionsgruppe nach sechs Monaten erst bei signifikant höherer Belastung erreicht, was ebenfalls als Indiz für eine Steigerung der aeroben Ausdauer zu werten ist. Die Grundvoraussetzung, um den Einfluss der aeroben Fitness auf Hippocampus-Volumen und räumliches Lernen zu untersuchen, indem diese in der Interventionsgruppe gesteigert wurde, ist somit gegeben.

Im Spatial Object Memory Maze zeigt sich bezüglich des Mean Drop Errors ein signifikanter Haupteffekt der Zeit, nicht jedoch der Gruppenzugehörigkeit. Dies könnte durch einen Lerneffekt beim Durchführen des Tasks in beiden Gruppen bedingt sein. Eine signifikante Verbesserung des Mean Drop Errors über die Zeit findet sich in der Post-Hoc-Analyse jedoch ausschließlich in der Interventionsgruppe. Bei der Mean Drop Time finden sich signifikante Effekte von Gruppenzugehörigkeit und Zeit. Wie grafisch angedeutet, war die Kontrollgruppe im Spatial Object Memory Maze bereits ab T0 schneller als die Interventionsgruppe, was diesen Effekt mitbegründen könnte. Der Effekt von Zeit auf die Mean Drop Time sowie die signifikante Reduktion dieser von T0 zu T6 in der Interventionsgruppe sprechen für eine Verbesserung der Schnelligkeit in dieser Gruppe. Innerhalb der Kontrollgruppe findet sich in der Post-Hoc-Analyse keine Änderung.

Es gibt keinen eindeutigen Effekt der Intervention auf den Mean Drop Error, jedoch kommt es in der Interventionsgruppe sowohl bezüglich der Fehlerrate als auch der Schnelligkeit im Spatial Memory Task über den Verlauf der Studie zu einer Verbesserung, die in der Kontrollgruppe nicht festzustellen ist. Somit gibt es in einer Kohorte junger Erwachsener

zumindest Hinweise auf einen Effekt von sportlicher Aktivität auf die Leistung in einem Spatial Memory Task, wie es bereits durch unterschiedliche Interventionen im Kindesalter (Ben-Zeev et al., 2020) und im Senium (Erickson et al., 2011) gezeigt werden konnte. Interessanterweise können, konträr zu anderen Studien (Driscoll et al., 2005), keine Geschlechterunterschiede festgestellt werden, was durch die kleine Kohorte begründet sein könnte. Ein Alterseffekt auf den Task kann ebenfalls nicht gefunden werden, was an der geringen Altersvarianz der vorliegenden Kohorte liegen könnte.

Der signifikante Haupteffekt des eTIV auf die Volumina von beiden Hippocampi zeigt, wie zuvor angenommen, dass diese Regionen bei größerem Gesamthirnvolumen ebenfalls größer sind. Ein Befund, der sich auch auf einige der untersuchten Subregionen überträgt (Hippocampus-Körper und Subiculum links, sowie Körnerzellband rechts). Bereits zum Zeitpunkt T0 war das Volumen des rechten Hippocampus in der Interventionsgruppe größer, was den signifikanten Gruppeneffekt auf dieses Volumen erklärt und höchstwahrscheinlich durch eine ungünstige Randomisierung bei kleiner Gruppengröße zustande gekommen ist.

Bis auf die linke Fissura hippocampi nehmen bei allen Subregionen, in denen eine signifikante Interaktion von Gruppe und Zeit besteht, in der Interventionsgruppe im Volumen zu und in der Kontrollgruppe ab. Auch wenn diese Volumenänderungen innerhalb der Gruppen nicht signifikant sind, scheinen sie diesen Haupteffekt auf die Volumina mitzubegründen. Einzig bei den Volumina der linken Fissura hippocampi ist dieser Trend teilweise gegenläufig, indem das Volumen in der Kontrollgruppe zunimmt. Dies ist in der Post-Hoc-Analyse nicht signifikant, jedoch ein starker Trend. Falls eine generelle Volumenzunahme innerhalb des Hippocampus stattfindet, wäre dies eine mögliche Erklärung für eine Volumenabnahme der Fissura hippocampi im Rahmen von hippocampaler Neurogenese. Umgekehrt könnte Inaktivität die vergrößerte Fissura hippocampi in der Kontrollgruppe im Sinne einer Atrophie der umliegenden Strukturen bedingen. Dafür spricht ebenfalls, dass in der gesamten Kohorte ein höherer Zuwachs der $VO_2\text{max}$ mit einer Abnahme der Fissura hippocampi korreliert.

In der Region des linken Subiculums haben Zeit sowie die Interaktion aus Gruppe und Zeit signifikante Effekte auf das Volumen, dessen Zuwachs in der gesamten Kohorte mit einer stärkeren Verbesserung der $VO_2\text{max}$ korreliert. Daraus kann auf einen

Volumenzuwachs durch die Fitness-Intervention geschlossen werden. Bemerkenswert ist die Interaktion von Gruppe und Zeit auf das Volumen des rechten Körnerzellbandes, da räumliches Gedächtnis eher im rechten Hippocampus stattfindet (Burgess et al., 2002) und diese Subregion Ort der Neurogenese im menschlichen Hippocampus ist (Moreno-Jiménez et al., 2021). Somit wäre genau in dieser Region ein Volumeneffekt durch eine derartige Intervention zu erwarten gewesen.

Konträr zu den restlichen Ergebnissen korreliert in der Interventionsgruppe eine höhere Volumenzunahme des linken Hippocampus mit einer Abnahme der Leistung bezüglich des Mean Drop Error im Spatial Object Memory Maze. Dieser Zusammenhang scheint nicht durch die Intervention bedingt zu sein, da es im linken Hippocampus, abseits des eTIV keine messbaren Effekte der Intervention gab. Es könnte unter Umständen eine Folge der kleinen Stichprobe von nur 17 Probanden in der Interventionsgruppe sein. Ein direkter kausaler Zusammenhang erschließt sich zunächst nicht.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die durchgeführte 6-monatige Intervention zu einer Steigerung der aeroben Fitness innerhalb der Interventionsgruppe geführt hat, jedoch nicht in der Kontrollgruppe. Neben der Steigerung der Fitness kam es innerhalb der Interventionsgruppe zu einer verbesserten Leistung im Spatial Memory Task, gemessen an Fehlerrate und Schnelligkeit, jedoch fehlt die signifikante Interaktion aus Gruppe und Zeit. Resultierend kann die erste Hypothese nicht gänzlich angenommen werden, da es keinen eindeutigen Gruppeneffekt bezüglich des Mean Drop Errors gibt, jedoch sollte sie auch nicht gänzlich verworfen werden, da gruppenintern signifikante Verbesserungen in der Interventionsgruppe messbar waren. Auch wenn es in der Interventionsgruppe zu keiner signifikanten Volumenzunahme im bilateralen Hippocampus kam, so gibt es doch Effekte von Zeit und Gruppenzugehörigkeit auf das Volumen einzelner Subregionen. Um die zweite Hypothese gänzlich annehmen zu können, hätte es in der Interventionsgruppe in diesen Regionen noch eine signifikante Volumenzunahme geben müssen. Lediglich im linken Subiculum gab es einen starken Trend diesbezüglich. Die Volumenänderungen von linkem Subiculum und linker Fissura hippocampi korrelieren in der Gesamtkohorte mit einer Zunahme der aeroben Fitness. Eine Korrelation von erhöhtem hippocampalem Volumen und einem geringeren Mean Drop Error im Spatial Object Memory Maze konnte nicht nachgewiesen werden. Die dritte Hypothese kann somit nicht vollständig

angenommen werden, da die aerobe Fitness ausschließlich in der Gesamtkohorte mit einer Volumenzunahme (linkes Subiculum) bzw. Volumenabnahme (linke Fissura hippocampi) korreliert. Für die gänzliche Annahme der Hypothese fehlt die Korrelation der Fitnesszunahme mit dem Volumen in der Interventionsgruppe und der eindeutige Zusammenhang mit den Ergebnissen im neuropsychologischen Task.

Der Versuch die funktionellen Komponenten von räumlichem Lernen auf zellulärer Ebene nachzuvollziehen, bleibt von dieser Bildgebungsstudie naturbedingt unangetastet. Inwiefern sich durch eine solche Intervention Änderungen in den neuronalen Netzwerken von Platz- und Ortszellen ergeben, wird durch die Volumetrie, wie sie hier verwendet wurde, nicht erfasst. Ebenso wird nicht erfasst, ob Sportinterventionen funktionelle Effekte auf diese Netzwerke haben. Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen hippocampaler Neurogenese und Integration von Neuronen in die Netzwerke von Platz- und Ortszellen weiterhin vollständig ungeklärt. Möglicherweise erlauben es zukünftige Studien mittels funktioneller Bildgebung ein besseres Verständnis dafür zu gewinnen.

4.1 Methodenkritik

Verglichen mit anderen longitudinalen Studien fallen besonders zwei Faktoren auf, die die Ergebnisse dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst haben könnten. Zum einen ist die Größe der gesamten Kohorte mit 27 ProbandInnen eher gering. Bedingt ist dies zum einen durch die aufwendige Rekrutierung, zum anderen auch durch das Abbrechen der Studie durch mehrere ProbandInnen oder den notwendigen Ausschluss einzelner ProbandInnen. Dadurch kam es zudem abschließend zu einer ungleichen Verteilung der ProbandInnen auf die jeweiligen Gruppen. In den Studien von Erickson et al. (2011) und Niemann et al. (2014), die beide gute Ergebnisse hervorgebracht haben, wurden 120 ProbandInnen bzw. 92 untersucht, deutlich mehr als in dieser Studie.

Der andere einflussnehmende Faktor könnte die Länge der Intervention sein. In der Untersuchung von Erickson et al. (2011) betrug die Länge der Intervention zwölf Monate und diese konnte eindeutige Effekte hervorrufen, während Woost et al. (2018) trotz einer hohen Zahl an ProbandInnen ($n = 99$) bei nur 16-wöchiger Intervention keine Effekte zeigen konnten. Bezüglich der Dauer liegt diese Studie dazwischen, deren Ergebnisse

gegebenenfalls durch eine längere Intervention eindeutiger ausgefallen wären. Gegen den Faktor der Interventionsdauer könnte jedoch sprechen, dass die Studien von Thomas et al. (2016) und Ben Zeev et al. (2020) trotz deutlich kürzerer Interventionen (6 Wochen bzw. 3 Monate) ebenfalls signifikante Effekte zeigen konnten. Dabei sollte beachtet werden, dass sich die Interventionen zum Teil stark unterschieden, indem Ben Zeev et al. ein HIIT verwendeten und Thomas et al. statt eines Laufbandes ein Fahrradergometer verwendeten.

Während nach dieser Studie eine Aussage zum Effekt einer 6-monatigen Intervention getroffen werden kann, bleibt fraglich wie permanent die beschriebenen Effekte sind. In der zuvor genannten Untersuchung von Thomas et al. (2016) hatte sich das Hippocampus-Volumen zwar nach einem 6-wöchigen Follow-Up nicht signifikant reduziert. Die Frage nach der zeitlichen Persistenz der Volumeneffekte, vor allem aber auch der Leistungssteigerung im Spatial Object Memory Maze bleibt in dieser Studie unbeantwortet.

Da es sich bei der Kohorte ausschließlich um ProbandInnen handelte, die zuvor sportlich vollkommen inaktiv waren, sind in der Interventionsgruppe möglicherweise bedeutende Änderungen in den Alltagsgewohnheiten der ProbandInnen anzunehmen. Das plötzliche regelmäßige Training könnte Auswirkungen auf Aspekte wie Ernährung, Schlafgewohnheiten und Motivation bezüglich anderer kognitiver Aktivitäten gehabt haben, die durch die Studie nicht erfasst wurden. Dem gegenüber entstanden für die Kontrollgruppe kaum Änderungen abseits der 2-monatlichen Messungen. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Unterschiede zusätzlichen Einfluss auf das Studienergebnis hatten.

Im Rekrutierungsprozess könnte es zudem dazu gekommen sein, dass besonders potenzielle ProbandInnen durch die Werbung angesprochen wurden, die eine hohe Motivation bezüglich der Durchführung eines Sporttrainings hatten. Dafür spräche, dass einige ProbandInnen die Studie unmittelbar nach Randomisierung in die Kontrollgruppe abbrachen. Die untersuchte Kohorte war somit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gegebenenfalls höher zum Sporttraining motiviert. Der mögliche Einfluss dieser Gegebenheit auf die Studienergebnisse bleibt ungeklärt.

4.2 Ausblick

Es verbleiben weiterhin viele Fragen bezüglich des Einflusses von Sport auf die Neuroplastizität des Menschen, insbesondere die des Hippocampus und dessen Funktion. Weitere Untersuchungen der Interventionsmöglichkeiten, sowie der Kopplung von Morphologie und Funktion wären lohnend.

Beispielweise werden in der Literatur unterschiedliche Arten von Interventionen verwendet, um den Einfluss von Sport auf hippocampales Volumen und räumliches Gedächtnis zu untersuchen. Während häufig aerobes Training auf dem Laufband (Erickson et al., 2011; Stillman et al., 2018) oder Fahrradergometer (Holzschneider et al., 2012; Kleemeyer et al., 2016) benutzt wurden, gibt es auch Untersuchungen zu HIIT (Ben-Zeev et al., 2020) oder koordinativen Übungen (Niemann et al., 2014). Kraftausdauer- (bspw. Crossfit) oder Maximalkrafttraining sind in dieser Hinsicht noch nicht hinreichend untersucht. Welche Art der Bewegung oder des Trainings am besten geeignet ist, um hippocampales Volumen zu steigern und dessen Funktion zu verbessern, gilt es besser zu untersuchen.

Die Mehrzahl der Studien zu dieser Thematik befasst sich mit Menschen im gehobenen Lebensalter. Weitere Studien, wie diese, die sich mit jungen gesunden ProbandInnen auseinandersetzen, um die Mechanismen der Neuroplastizität und den präventiven Charakter von Sport auf Neurodegeneration besser zu verstehen, sind notwendig. Ebenfalls sollten weitere Untersuchungen in den Alterskohorten der Kinder und Heranwachsenden stattfinden, um zu verstehen, welche Effekte sportliche Betätigung auf das Gehirn in den Lebensphasen hoher Neuroplastizität hat.

Weiterhin gilt es besser zu verstehen, welchen Einfluss regelmäßiges sportliches Training auf neurotrophe Zytokine wie BDNF, VEGF oder IGF-1 hat und welche anderen Faktoren, wie beispielweise Ernährung, Schlaf oder Substanzkonsum dabei eine Rolle spielen.

Wie bereits zuvor benannt, sind bisher wenige Versuche unternommen worden, funktionelle Bildgebung dazu einzusetzen, um zu verstehen, wie sich die hippocampalen Netzwerke aus Orts- und Rasterzellen durch Sport modifizieren lassen. Um eine Steigerung der hippocampalen Neurogenese durch eine Sportintervention in vivo darzustellen, könnten zukünftig verschiedene Verfahren der Bildgebung eingesetzt

werden. Denkbar wären beispielsweise (BOLD-)fMRT-Verfahren oder Magnetresonanztomographie mit geeigneten Tracern zum indirekten Nachweis von modifizierten Zellnetzwerken im Hippocampus. In Korrelation mit biochemischen Markern, wie beispielsweise BDNF, könnte man, gegeben Falls, auf Veränderung durch Neurogenese in Zellverbänden schließen. Nicht auszuschließen wäre zukünftig auch ein Verfahren der Bildgebung, welches Bilder mit Auflösungen auf zellulärer Ebene ermöglicht (Just et al., 2022).

In Zeiten, in denen der demographische Wandel in den westlichen Gesellschaften dazu führt, dass der Anteil älterer Menschen mit Risikofaktoren für die Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen kontinuierlich zunimmt, kommt den präventiven Strategien ein nicht zu unterschätzender epidemiologischer Stellenwert zu. Sport und Bewegung könnten dabei zu einem wichtigen und sehr kostengünstigen gesundheitspolitischen Instrument werden. Ebendarum sollten die Effekte von Bewegung auf Neuroplastizität möglichst gut verstanden und in Zukunft tiefergehend untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Diese Promotionsarbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob sich in einer Kohorte junger, gesunder Nicht-SportlerInnen, durch eine 6-monatige Ausdauersportintervention das Volumen des Hippocampus vergrößert und sich das räumliche Gedächtnis, als Korrelat für dessen Funktion, verbessert.

Dazu wurden 59 Probanden im Alter von 18-35 Jahren rekrutiert, die weder somatische noch psychiatrische Vorerkrankungen aufwiesen und nachweislich keiner sportlichen Aktivität nachgingen. Von diesen wurden 27 (14 Frauen, 13 Männer) in die finale Auswertung eingeschlossen und in eine Kontroll- und eine Interventionsgruppe randomisiert (10 Kontrollen, 17 SportlerInnen). Es erfolgten jeweils zur Baseline-Untersuchung sowie nach 2, 4 und 6 Monaten MRT-Messungen des Hippocampus-Volumens, sowie neuropsychologische Testungen zur räumlichen Gedächtnisfähigkeit. Innerhalb dieses Zeitraumes absolvierte die Interventionsgruppe ein individuell festgelegtes Ausdauersportprogramm, während die Kontrollgruppe ihr vorheriges Aktivitätslevel beibehielt.

In der Interventionsgruppe konnte durch das Ausdauertraining eine signifikante Steigerung der aeroben Ausdauer erreicht werden. Ebenfalls kam es zu einer Verbesserung der Fehlerrate bei der neuropsychologischen Messung des räumlichen Gedächtnisses innerhalb der Interventionsgruppe, sowie einer Steigerung der Geschwindigkeit beim Absolvieren des Tests. Das Volumen des Hippocampus zeigte sich in beiden Gruppen unverändert, wobei im Linear Mixed Effects Modell in einigen Subregionen eine signifikante Interaktion von Gruppe und Zeit bestand und somit ein Effekt der Intervention anzunehmen ist. Es zeigte sich zudem eine Assoziation zwischen der Zunahme von aerober Fitness und einer Volumenzunahme im linken Subiculum sowie einer Volumenabnahme der linken Fissura hippocampi in der gesamten Kohorte.

Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass durch aerobes Ausdauertraining bei jungen Erwachsenen eine Steigerung des Volumens bestimmter hippocampaler Subregionen und eine Verbesserung der räumlichen Gedächtnisfähigkeit möglich sind. Für den eindeutigen Beweis dieser Annahmen ist weitere Forschung notwendig.

5.1 Plagiats-Disclaimer

Diese Arbeit wurde von mir selbstständig unter Supervision durch die Arbeitsgruppe von Prof. Boecker durchgeführt und geschrieben. Diese Untersuchungen mündeten in einer Manuskripterstellung, welche als Originalarbeit (*“Hippocampal Subfield Plasticity Associated with Improved Spatial Memory Function: a 6-Month Aerobic Exercise Intervention in Young Untrained Adults”*) zur Publikation eingereicht wurde. Darin fungiere ich als Co-Autor. Ein Jahr vor der Einreichung dieser Originalarbeit, habe ich mich in Absprache mit meinem Doktorvater dafür entschieden, den Weg einer klassischen Dissertation zu wählen und den damaligen Stand der von mir durchgeführten Datenanalysen selbstständig zusammengefasst und diskutiert. Unabhängig von der von mir hier vorgelegten klassischen Dissertation wurden seitens der Arbeitsgruppe von Prof. Boecker weiterführende Analysen an diesem Datensatz durchgeführt, weshalb sich die Kohortenzusammenstellung, Methoden und Ergebnisse in einigen elementaren Aspekten unterscheiden. Zwar sind die analysierten Kohorten weitgehend überlappend, der Fokus der von mir vorgelegten klassischen Dissertation lag aber in Abgrenzung zur eingereichten Originalarbeit auch darin, dass neben der $VO_2\text{max}$ mehrere weitere Parameter zur Beschreibung der physischen Fitness erfasst und über den gesamten Zeitraum der Untersuchung analysiert wurden: Dazu gehören die maximale Herzfrequenz, die Laktatschwelle, sowie die Laufbandgeschwindigkeit, bei der diese erreicht wurden. Damit war es möglich, ein differenziertes Bild der Fitnessänderungen im Rahmen des aeroben Ausdauertrainings zu charakterisieren und mit den Verhaltensmaßen in Bezug zu setzen. Dazu gehörten, ebenfalls in Erweiterung zur Originalarbeit, bei der Betrachtung des Spatial Object Memory Maze neben dem Mean Drop Error (MDE) zusätzlich eine Analyse der Mean Drop Time (MDT). Neben den klassischen hippocampalen Subfeldern wurden in der Originalarbeit weitere hippocampale Subvolumina beschrieben, was ebenfalls die Unterschiede zwischen den beiden Arbeiten erklärt. Diese Erläuterung machen deutlich, dass die Datenanalysen im Rahmen der vorliegenden klassischen Dissertationsarbeit von mir selbstständig durchgeführt wurden, in keinem Punkt einem Plagiat der Originalarbeit entsprechen (diese wurde zeitlich versetzt und unabhängig durchgeführt) und im Kontext der zugrundeliegenden Thematik sinnvolle Ergebnisse generiert haben. Somit sind die Unterschiede in den berichteten Ergebnissen primär auch auf Unterschiede in den finalen

Zusammensetzungen der Kohorten und methodischen Unterschieden in der Datenauswertung zu erklären. Im Rahmen meiner Dissertation wurden unabhängig davon die Grundlagen für die Erstellung einer Originalarbeit erbracht.

Darüber hinaus erkläre ich in Absprache mit meinem Doktorvater, dass eine weitere Doktorarbeit zum Thema räumliches Lernen untersucht anhand des Memory Maze Task in dieser Kohorte sich in Vorbereitung befindet (Doktorandin Melanie Geiß). In dieser Arbeit wurden ausschließlich die behavioralen Daten im Rahmen einer Sportintervention analysiert. Im Gegensatz dazu fokussierte die vorliegende klassische Dissertation auf die Integration von Verhaltensdaten und struktureller Bildgebung. Aufgrund der unterschiedlichen Methodiken bestehen auch hier keine Überlappungen oder Plagiate.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs	31
Abb. 2: Werteerhebung Leistungsdiagnostik	33
Abb. 3: Trainingsablauf der Studie.....	36
Abb. 4: Vorabfragebogen.....	38
Abb. 5: Beispielhafte Darstellung eines Probanden bei der Testung.....	39
Abb. 6: Beispielhafte Darstellung der virtuellen Arena aus dem Spatial Object Memory Maze; links mit aufzusammelndem Objekt, rechts mit Feedback-Smiley nach korrekter Ablage (Screenshot des laufenden Tasks, vergl. Abb. 1 aus Kunz et al. (2015))	40
Abb. 7: Verlauf der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max); Mittelwerte mit Standardabweichung	46
Abb. 8: Linear Mixed Effects Modell; Effekte von Alter Geschlecht, Gruppen-zugehörigkeit und Zeit auf die maximalen Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max)	46
Abb. 9: Verlauf des Mean Drop Error; Mittelwerte und Standardabweichung	49
Abb. 10: Linear Mixed Effects Modell; Effekte von Alter Geschlecht, Gruppen-zugehörigkeit und Zeit auf den Mean Drop Error (in virtuellen Einheiten).....	49
Abb. 11: Verlauf der Mean Drop Time; Mittelwerte und Standardabweichung.....	50
Abb. 12: Linear Mixed Effects Modell; Effekte von Alter Geschlecht, Gruppen-zugehörigkeit und Zeit auf die Mean Drop Time (in Sekunden)	50
Abb. 13: Korrelation zwischen der Änderung des Mean Drop Error und der Volumenänderungen des linken Hippocampus in der Interventionsgruppe	54
Abb. 14: Korrelation zwischen Änderung des VO ₂ max und der Volumenänderung des linken Subiculum in der Gesamtkohorte	55
Abb. 15: Korrelation zwischen Änderung des VO ₂ max und der Volumenänderung der linken Fissura hippocampi in der Gesamtkohorte.....	55

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über Studien zum Einfluss von Sport auf Hippocampus-Volumen und räumliches Gedächtnis	20
Tab. 2: Übersicht über die Einschlusskriterien dieser Studie	25
Tab. 3: Übersicht über die Ausschlusskriterien dieser Studie	26
Tab. 4: Screening der zu untersuchenden Krankheiten durch den Mini International Neuropsychiatric Interview (Tuanama-Schuler, 2017).....	29
Tab. 5: Aufzählung neuropsychologische Testbatterie	37
Tab. 6: Übersicht über die in Freesurfer 7.0 segmentierten Subregionen des Hippocampus.....	43
Tab. 7: Überblick über die Haupteffekte auf die Volumina von linkem und rechtem Hippocampus, sowie Subregionen in denen eine signifikante Interaktion von Gruppe*Zeit existiert	53

8. Literaturverzeichnis

Aghjayan SL, Lesnovskaya A, Esteban-Cornejo I, Peven JC, Stillman CM, Erickson KI. Aerobic exercise, cardiorespiratory fitness, and the human hippocampus. *Hippocampus* 2021; 31: 817–44.

Agnihotri S, Subramaniapillai S, Keightley M, Rasmussen C, Cameron D, Ryan J, et al. Everyday memory difficulties in children and adolescents with Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Dev Neurorehabilitation* 2019; 22: 462–9.

Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. *J Bodyw Mov Ther* 2008; 12: 72–5.

Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124: 319–35.

Andersson E, Hovland A, Kjellman B, Taube J, Martinsen E. [Physical activity is just as good as CBT or drugs for depression]. *Lakartidningen* 2015; 112: DP4E.

Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 2002; 132: 77–84.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–71.

Ben-Zeev T, Hirsh T, Weiss I, Gornstein M, Okun E. The Effects of High-intensity Functional Training (HIFT) on Spatial Learning, Visual Pattern Separation and Attention Span in Adolescents. *Front Behav Neurosci* 2020; 14: 577390.

Bernal-Rusiel JL, Greve DN, Reuter M, Fischl B, Sabuncu MR, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. *NeuroImage* 2013; 66: 249–60.

Boccaro CN, Sargolini F, Thoresen VH, Solstad T, Witter MP, Moser EI, et al. Grid cells in pre- and parasubiculum. *Nat Neurosci* 2010; 13: 987–94.

Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012; 2: 1143–211.

Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.

Bravais A. *Analyse mathématique sur les probabilités des erreurs de situation d'un point*. Impr. Royale, 1844.

Brown J, Cooper-Kuhn CM, Kempermann G, Van Praag H, Winkler J, Gage FH, et al. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2042–6.

Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002; 35.

Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep* 2017; 16: 19–22.

Cheng K. A purely geometric module in the rat's spatial representation. *Cognition* 1986; 23: 149–78.

Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates, 1988.

Cope EC, Gould E. Adult neurogenesis, glia, and the extracellular matrix. *Cell Stem Cell* 2019; 24: 690–705.

Daugherty AM, Bender AR, Yuan P, Raz N. Changes in Search Path Complexity and Length During Learning of a Virtual Water Maze: Age Differences and Differential Associations with Hippocampal Subfield Volumes. *Cereb Cortex N Y NY* 2016; 26: 2391–401.

Daugherty AM, Yuan P, Dahle CL, Bender AR, Yang Y, Raz N. Path Complexity in Virtual Water Maze Navigation: Differential Associations with Age, Sex, and Regional Brain Volume. *Cereb Cortex N Y NY* 2015; 25: 3122–31.

Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, Kril JJ, Sutherland GT. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42: 621–38.

Diba K, Buzsáki G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1241–2.

Dodge NC, Thomas KGF, Meintjes EM, Molteno CD, Jacobson JL, Jacobson SW. Reduced Hippocampal Volumes Partially Mediate Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Spatial Navigation on a Virtual Water Maze Task in Children. *Alcohol Clin Exp Res* 2020; 44: 844–55.

Doeller CF, Barry C, Burgess N. Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature* 2010; 463: 657–61.

Driscoll I, Hamilton DA, Yeo RA, Brooks WM, Sutherland RJ. Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. *Horm Behav* 2005; 47: 326–35.

Du Preez A, Onorato D, Eiben I, Musaelyan K, Egeland M, Zunszain PA, et al. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav Immun* 2021; 91: 24–47.

Edvardsen V, Bicanski A, Burgess N. Navigating with grid and place cells in cluttered environments. *Hippocampus* 2020; 30: 220–32.

Eichenbaum H. Memory: Organization and Control. *Annu Rev Psychol* 2017; 68: 19–45.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *Hippocampus* 2009; 19: 1030–9.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3017–22.

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–7.

Eston R. *Kinanthropometry and exercise physiology laboratory manual*. London: Routledge, 2001.

Foster DJ, Wilson MA. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* 2006; 440: 680–3.

FreeSurfer. FreeSurfer 2023. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu> (zugegriffen 15. Januar 2023).

Gabrieli JDE, Brewer JB, Desmond JE, Glover GH. Separate Neural Bases of Two Fundamental Memory Processes in the Human Medial Temporal Lobe. *Sci New Ser* 1997; 276: 264–6.

Hamilton DA, Driscoll I, Sutherland RJ. Human place learning in a virtual Morris water task: some important constraints on the flexibility of place navigation. *Behav Brain Res* 2002; 129: 159–70.

Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck Depressions-Inventar: BDI II. Revision. Revision. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services, 2006.

Heuberger JAAC, Gal P, Stuurman FE, de Muinck Keizer WAS, Mejia Miranda Y, Cohen AF. Repeatability and predictive value of lactate threshold concepts in endurance sports. *PLoS ONE* 2018; 13: e0206846.

Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2015; 40: 2368–78.

Hollmann, Knigge, Knicker A, Strüder. *Methods for Measurement of Physical Fitness and Training Recommendations in Studies on Humans*, 2012, 79–108.

Holzschneider K, Wolbers T, Röder B, Hötting K. Cardiovascular fitness modulates brain activation associated with spatial learning. *NeuroImage* 2012; 59: 3003–14.

Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage* 2015; 115: 117–37.

Jones AM, Doust JH. A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. *J Sports Sci* 1996; 14: 321–7.

Just N, Chevillard P-M, Migaud M. Imaging and spectroscopic methods to investigate adult neurogenesis in vivo: New models and new avenues. *Front Neurosci* 2022; 16: 933947.

Kesner RP. An analysis of the dentate gyrus function. *Behav Brain Res* 2013; 254: 1–7.

Kleemeyer MM, Kühn S, Prindle J, Bodammer NC, Brechtel L, Garthe A, et al. Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults. *NeuroImage* 2016; 131: 155–61.

Kunz L, Schröder TN, Lee H, Montag C, Lachmann B, Sariyska R, et al. Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science* 2015; 350: 430–3.

Lee MC, Inoue K, Okamoto M, Liu YF, Matsui T, Yook JS, et al. Voluntary resistance running induces increased hippocampal neurogenesis in rats comparable to load-free running. *Neurosci Lett* 2013; 537: 6–10.

Lee MC, Okamoto M, Liu YF, Inoue K, Matsui T, Nogami H, et al. Voluntary resistance running with short distance enhances spatial memory related to hippocampal BDNF signaling. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2012; 113: 1260–6.

Lieberwirth C, Pan Y, Liu Y, Zhang Z, Wang Z. HIPPOCAMPAL ADULT NEUROGENESIS: ITS REGULATION AND POTENTIAL ROLE IN SPATIAL LEARNING AND MEMORY. *Brain Res* 2016; 1644: 127–40.

Lim DA, Alvarez-Buylla A. The Adult Ventricular–Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: a018820.

Liu PZ, Nusslock R. Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018; 12: 52.

Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 38: 173–92.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726.

Moreno-Jiménez EP, Terreros-Roncal J, Flor-García M, Rábano A, Llorens-Martín M. Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J Neurosci* 2021; 41: 2541–53.

Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv* 1981; 12: 239–60.

Moser M-B, Rowland DC, Moser EI. Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7: a021808.

Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 85.

Niemann C, Godde B, Voelcker-Rehage C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 170.

O'Keefe J, Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press, 1978.

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

Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1976; 2: 97–116.

O'Mara SM, Sanchez-Vives MV, Brotons-Mas JR, O'Hare E. Roles for the subiculum in spatial information processing, memory, motivation and the temporal control of behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 782–90.

Patestas MA, Gartner LP. *A textbook of neuroanatomy*. Second edition. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell, 2016.

Pearson K. Note on Regression and Inheritance in the Case of Two Parents. *Proc R Soc Lond Ser I* 1895; 58: 240–2.

van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266–70.

Prathap S, Nagel BJ, Herting MM. Understanding the role of aerobic fitness, spatial learning, and hippocampal subfields in adolescent males. *Sci Rep* 2021; 11: 9311.

Sämman PG, Iglesias JE, Gutman B, Grotegerd D, Leenings R, Flint C, et al. FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: A review of methods and applications, with a novel quality control procedure for ENIGMA studies and other collaborative efforts. *Hum Brain Mapp* 2022; 43: 207–33.

Schmidt, Karl-Heinz, Metzler, Peter. *WST-Wortschatztest*. Weinheim: Beltz Test GmbH, 1992.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 103–13.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 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;quiz 34-57.

Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018; 555: 377–81.

Spieker EA, Astur RS, West JT, Griego JA, Rowland LM. Spatial memory deficits in a virtual reality eight-arm radial maze in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 135: 84–9.

Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2). vol. IV. 1983.

Stillman CM, Uyar F, Huang H, Grove GA, Watt JC, Wollam ME, et al. Cardiorespiratory fitness is associated with enhanced hippocampal functional connectivity in healthy young adults. *Hippocampus* 2018; 28: 239–47.

Thomas AG, Dennis A, Rawlings NB, Stagg CJ, Matthews L, Morris M, et al. Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise. *NeuroImage* 2016; 131: 162–70.

Thornberry C, Cimadevilla JM, Commins S. Virtual Morris water maze: opportunities and challenges. *Rev Neurosci* 2021; 32: 887–903.

Tuanama-Schuler H. Burnouterleben bei stationär behandelten depressiven Patienten und Wirksamkeit stationärer kognitiv-behavioraler Therapie bei Patienten mit Burnouterleben. Text.PhDThesis. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2017.

Tukey JW. Comparing Individual Means in the Analysis of Variance. *Biometrics* 1949; 5: 99–114.

Wang S, Chen L, Zhang L, Huang C, Xiu Y, Wang F, et al. Effects of long-term exercise on spatial learning, memory ability, and cortical capillaries in aged rats. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2015; 21: 945–54.

Wolk, David, Dickerson, Bradford C. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. UpToDate 2021. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease?search=alzheimer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (zugegriffen 8. Dezember 2022).

Womersley J, Durnin JV, Boddy K, Mahaffy M. Influence of muscular development, obesity, and age on the fat-free mass of adults. *J Appl Physiol* 1976; 41: 223–9.

Woost L, Bazin P-L, Taubert M, Trampel R, Tardif CL, Garthe A, et al. Physical Exercise and Spatial Training: A Longitudinal Study of Effects on Cognition, Growth Factors, and Hippocampal Plasticity. *Sci Rep* 2018; 8: 4239.

9. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Henning Boecker für die Möglichkeit der Promotion im Rahmen dieses spannenden Projektes und die sehr gute Betreuung bei der Themenfindung sowie Umsetzung dieser Arbeit bedanken.

Ein besonderes Dankeschön geht an Frau Dr. Angelika Maurer, die als Betreuerin in jeglicher Phase dieser Promotion für alle Fragen als zuverlässige und kompetente Ansprechpartnerin zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. Dipl. Phys. Lukas Scheef möchte ich herzlich für die tatkräftige Unterstützung bei Programmierung und technischer Umsetzung des Projektes danken.

Herrn Dr. Neeraj Upadhyay möchte ich herzlich für seine Unterstützung und wertvolle Tipps bei der Auswertung und Qualitätskontrolle der Bildgebungsdaten danken.

Ein großes Dankeschön geht an die Doktoranden dieser Arbeitsgruppe, ohne die eine Umsetzung des Projektes nicht möglich gewesen wäre.

Ich bedanke mich bei allen ProbandInnen, die hoch motiviert an dieser Studie teilgenommen haben.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Frau, meinen Eltern und Freunden bedanken, die mich in meiner Entscheidung zur Promotion bestärkt haben und durch die zeitweise nötige Ablenkung für andauernde Motivation bei meinem Vorhaben gesorgt haben.