

Einfluss regelmäßigen körperlichen Trainings auf die funktionelle Konnektivität des orbitofrontalen Cortex

Auswertung einer fMRT-Interventionsstudie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jannik Torge Claus

aus Achim

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.03.2025

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	6
1.3	Ergebnisse	11
1.4	Diskussion	15
1.5	Zusammenfassung	19
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
2.	Veröffentlichung	25
3.	Danksagung	26

Abkürzungsverzeichnis

CG	Kontrollgruppe (<i>control group</i>)
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
EHI	Edinburgh-Handedness-Inventory (Fragebogen)
FC	Funktionelle Konnektivität (<i>functional connectivity</i>)
<i>FTND</i>	Fagerström Test for Nicotine Dependence (Fragebogen)
IG	Interventionsgruppe
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview (Fragebogen)
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule (Fragebogen)
relVO _{2max}	Relative maximale Sauerstoffaufnahme (mL/min/kg)
ROI	Zielregion im fMRT (<i>region of interest</i>)
rsfMRT	Resting-state („Ruhe-“) fMRT
STAI	State-Trait-Anxiety Inventory (Fragebogen)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Psychische Erkrankungen tragen neben Erkrankungen der Atemwege, des Herz-Kreislauf- und muskuloskelettalen Systems in relevantem Umfang zur Krankheitslast Deutschlands bei (Porst et al., 2022) und sind unter den Ursachen für längerfristige Berufsunfähigkeit sogar führend (Ludolph, 2022). Laut aktueller Studien wird beispielsweise weltweit eine von fünf Personen im Laufe ihres Lebens an einer schweren depressiven Episode erkranken (Shorey et al., 2022). Neben pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten nehmen nichtmedikamentöse Therapien insbesondere bei psychischen Erkrankungen signifikanten Stellenwert ein. Zahlreiche Studien belegen den Effekt sportlicher Aktivität auf das Wohlbefinden und die Symptome psychischer Erkrankungen (Bourbeau et al., 2020; Heissel et al., 2023), sowie andere Domänen der neurokognitiven Funktion, wie Erinnerungsvermögen oder Exekutivfunktionen (Parra et al., 2020).

Eines der zentral vernetzten zerebralen Funktionszentren ist der orbitofrontale Cortex (OFC). Der Stellenwert seiner Funktion und (funktionellen) Konnektivität (FC, *functional connectivity*) zu anderen Netzwerken ist, wie viele Aspekte der neurologischen Forschung, noch nicht zur Gänze verstanden. Studien zeigen eine Veränderung der FC dieser Gehirnregion bei mehreren psychiatrischen Krankheitsbildern (Jackowski et al., 2012). Es gibt Evidenz für eine detaillierte Gliederung des OFC in Subdivisionen, denen unterschiedliche funktionelle Bedeutungen beigemessen wird (Kahnt et al., 2012; Rolls et al., 2020). Die Literatur ist hier jedoch bislang lückenhaft; die weitere Forschung kann dazu beitragen, die Physiologie und Pathophysiologie des OFC zu beleuchten, assoziierte neurologische Krankheitsbilder zu verstehen und perspektivisch zur Therapie und Prävention beizutragen.

Diese Dissertation nimmt Bezug auf die Publikation *Physical Activity Alters Functional Connectivity of Orbitofrontal Cortex Subdivisions in Healthy Young Adults: A Longitudinal fMRI Study* von Claus et al. (2023) und untersucht die Hypothese, dass regelmäßiger Sport die FC der Subdivisionen des OFC bei gesunden Probanden signifikant moduliert.

1.2 Material und Methoden

Die Publikation basiert, gemeinsam mit weiteren Veröffentlichungen, auf einer longitudinalen kontrollierten Interventionsstudie („RUNSTUD“; Register: *Deutsches Register Klinischer Studien DRKS0021460*; Votum des Ethikrates der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn Nr. 370/15). Das Studiendesign sowie die Methodik der Auswertung werden im Folgenden zusammengefasst, für weitergehende Details sei auf das zugrunde liegende Paper sowie weitere bereits veröffentlichte Publikationen verwiesen (Claus et al., 2023; Maurer et al., 2022).

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen von 18 bis 35 Jahren, die in den zwei Jahren vor der Studie keiner regelmäßigen sportlichen Aktivität nachgegangen waren; signifikante Vorerkrankungen bildeten ein Ausschlusskriterium. Insgesamt wurden 57 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, nach Ausschlüssen vor oder während der Studienphase bestand das auswertbare Studienkollektiv final aus insgesamt 28 Personen: 18 Teilnehmer in der Interventionsgruppe (IG) sowie 10 Teilnehmer in der Kontrollgruppe (CG, Abkürzung des englischen Begriffs *control group*).

Zu Beginn wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 2:1 zufällig dem Interventions- oder Kontrollarm der Studie zugewiesen. Für Teilnehmer der IG wurde basierend auf dem individuellen Fitnesslevel ein Trainingsplan mit Intervalltraining ausgearbeitet; die Teilnehmer der CG wurden angewiesen, ihr (inaktives) Verhalten beizubehalten. Die Studie wurde über einen Zeitraum von insgesamt 6 Monaten durchgeführt. Vor der Teilnahme wurden die Teilnehmer aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Zu Beginn, sowie nach 2, 4 und 6 Monaten wurden ein *resting state* („Ruhe-“) fMRT (rsfMRT), ein Fitnesstest und eine Fragebogen-basierte neuropsychologische Testung durchgeführt. Der Stufentest (Bentley et al., 2007) zur Analyse des Fitnessniveaus wurde auf einem Ergometer durchgeführt, hierbei wurden zur Analyse der Leistungsfähigkeit der Teilnehmer physiologische Daten erhoben (Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme, respiratorisches Austauschverhältnis), aus denen die relative maximale Sauerstoffaufnahme ($\text{relVO}_{2\text{max}}$) als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit berechnet wurde. Für Teilnehmer der Interventionsgruppe wurde ein individuelles Fitnessprogramm festgelegt, welches aus dreimal wöchentlichem Intervalltraining bestand. Initial erfolgte

außerdem eine kardiologische Abklärung zum Ausschluss relevanter kardialer Vorerkrankungen.

Zu den Erhebungen, welche zu Beginn durchgeführt wurden, gehörten der *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) (Krohne et al., 1996), weitere standardisierte neuropsychologische Fragebögen (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, MINI (Sheehan et al., 1998) sowie *State-Trait-Anxiety Inventory*, STAI (Spielberger et al., 1983)), ein soziodemografischer Fragebogen, ein Depressionsfragebogen (*Beck Depression Inventory*, BDI) (Hautzinger et al., 1994), Fragebögen zum Substanzkonsum von Nikotin (*Fagerström Test for Nicotine Dependence*, FTND) (Heatherton et al., 1991) und anderen Drogen, ein Händigkeitfragebogen (*Edinburgh-Handedness-Inventory*, EHI) (Oldfield, 1971) (eingeschlossen wurden lediglich Rechtshänder) sowie ein Wortschatztest (WST) (Schmidt und Metzler, 1992) (fließende Beherrschung der deutschen Sprache bildete ein Einschlusskriterium). Zum Zeitpunkt der Testungen nach 2, 4 und 6 Monaten wurden der PANAS sowie eine Subskala des STAI zur Evaluation der kurzfristigen Angst (*state anxiety*) wiederholt, auf deren Analyse in einer anderen Veröffentlichung der Arbeitsgruppe näher eingegangen wird (Maurer et al., 2022). Vor den rsfMRT-Untersuchungen wurden tagesaktuell mögliche Kontraindikationen erfragt und schriftliches Einverständnis eingeholt.

Die rsfMRT-Untersuchungen wurden mit einem 3T Siemens Magnetom Skyra MRT Gerät durchgeführt, neben *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD) fMRT-Daten wurden strukturelle MRT-Daten erhoben. Für präzise technische Angaben zum Untersuchungsprotokoll sei auf vorherige Publikationen verwiesen (Claus et al., 2023; Maurer et al., 2022; Upadhyay et al., 2022).

Zur Auswertung der fMRT-Daten wurden Qualitätsanalysen mittels MRIQC (Esteban et al., 2017) durchgeführt, die resultierenden Berichte wurden visuell auf Artefakte und Plausibilität überprüft. Anschließend wurden die Rohdaten mittels fmriprep 20.0.6 (Esteban et al., 2019) verarbeitet (*preprocessing*). Die automatisierte Verarbeitung umfasste Schritte zur Koregistrierung von fMRT- und strukturellen Daten, Normalisierung, räumliche Korrekturen, Erfassung von Artefakten, und Segmentierung der Signale; für eine detaillierte Angabe der einzelnen Teilschritte, welche innerhalb der automatisierten

Verarbeitungsroutine durchgeführt werden, sei auch hier auf die Publikationen unserer Arbeitsgruppe (Claus et al., 2023; Maurer et al., 2022) verwiesen.

Die resultierenden rsMRT Datensätze wurden anschließend mittels 3dTproject (AFNI Software-Sammlung (Cox, 1996; Cox und Hyde, 1997)) weiterverarbeitet, um Artefakte durch die gängigen Fehlerquellen Kopfbewegungen, Atmung und Kreislauf zu entfernen (unter Berücksichtigung der 12 Bewegungsparameter und weiterer 5 Parameter aus Weißer Substanz und Liquor cerebrospinalis). Danach erfolgte eine Glättung mittels 4 mm Gauss Kernel. Nach Abschluss dieser Schritte wurde für die weitere Analyse eine Maske des Gehirns im Standard MNI152Nlin2009cAsym (Fonov et al., 2009) erstellt, um Fehler durch extrakranielle Artefakte auszuschließen. Da zudem der OFC häufig eine Region mit vermehrten Auslöschungsartefakten ist (Devlin et al., 2000), wurde die suffiziente Signalabdeckung (zusätzlich zur Artefaktminderung im Rahmen der automatisierten Artefaktkorrektur) mit einer weiteren Analyse validiert, welche die FC des OFC insgesamt erfasst.

Die Analyse der rsfMRT-Daten der vorliegenden Arbeit erfolgte auf Basis auf einer präzisen Einteilung des OFC: Die in einer detaillierten Analyse von Kahnt et al. (2012) beschriebenen Unterteilungen dienten als Basis zur Erstellung einzelner Regionen; die so erstellten sphärischen Messbereiche (*region of interest*, ROI) umfassten einen Radius von 4 mm um die von Kahnt et al. berichteten Koordinaten (siehe Abbildung 1). Mittels Regression wurde die FC dieser Subregionen zu anderen Strukturen (entsprechend einer berechneten Koaktivierung) und Ruhenetzwerken innerhalb des gesamten Gehirns berechnet.

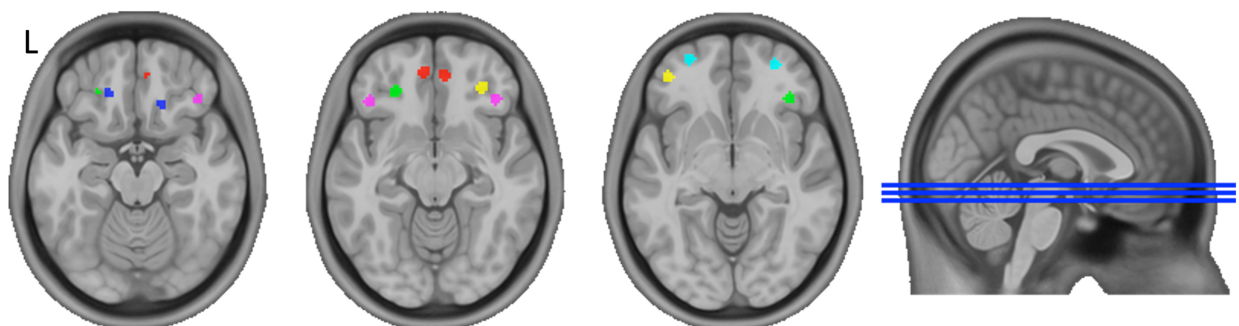


Abbildung 1. Zielregionen (ROIs) des linken und rechten OFC für die Analyse: 1 = rot, 2 = blau, 3 = grün, 4 = violett, 5 = gelb, 6 = cyan. Modifiziert nach (Claus et al., 2023)

Die statistische Auswertung der rsMRT Daten erfolgte mittels eines gemischten Modells (*linear mixed model*) und wurde mit der Software 3dLMEr (Chen et al., 2013) vorgenommen, welche auf dem R Paket lme4 (Bates et al., 2015) basiert. Die Anwendung dieses komplexeren statistischen Modells ermöglichte es, auch Teilnehmer mit partiell fehlenden Daten in die Analyse einzuschließen, sowie Zufallseffekte (*random intercept*) individuell zu berücksichtigen. Alter und Geschlecht wurden als Kovariaten in die Analyse eingeschlossen; die Variable Zeit wurde für diese primäre Analyse quantitativ berücksichtigt (Modell, übersetzt: *Zeit x Gruppe + Alter + Geschlecht + (1|Teilnehmer)*). Es wurde eine Maske der Grauen Substanz benutzt, um Artefakte durch Signale außerhalb der tatsächlich neuronalen Signalquellen bestmöglich auszuschließen.

Da die voxelbasierte Analyse aufgrund der multiplen, tausendfachen einzelnen Testungen eine hohe Quote von Fehlern erster Art liefern würde, erfolgte eine Korrektur zur Berücksichtigung dieser Mehrfachtestungen mittels 3dClustsim (Cox et al., 2017a, 2017b), so dass lediglich zusammenhängende Cluster oberhalb einer berechneten Größe als statistisch signifikant gewertet wurden, basierend auf einem korrigierten Niveau von $\alpha < 0.05$. Neben statistisch signifikanten Ergebnissen wurden zusätzlich unkorrigierte Ergebnisse (Voxel $p < 0.001$ mit Mindestgröße der Cluster von $k=10$) im ergänzenden Material der Studie beigelegt, um ein vollständigeres Bild der Resultate zu ermöglichen.

In der Beurteilung wurden primär die Interaktionseffekte von Gruppe und Zeit betrachtet. Ein signifikanter Interaktionseffekt zeigt eine differenzielle Entwicklung der FC einer Region des OFC zu der entsprechenden signifikanten Region, das Vorzeichen zeigt die Richtung dieses Effekts. Bei einem positiven Effekt handelt es sich um eine signifikant höhere Entwicklung der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: basierend auf einer Zunahme der FC der IG im Verlauf der Studie, Abnahme der CG oder einer Kombination beider Entwicklungen. Im Falle negativer Effekte handelt es sich um die umgekehrte Entwicklung: einer Abnahme der FC der Region des OFC zur entsprechenden signifikanten Region über die Zeit in der IG, einer Zunahme in der CG oder einer Kombination beider Entwicklungen. Um Post-hoc-Tests durchzuführen, wurden die Durchschnittswerte der FC der signifikanten Cluster extrahiert. Anschließend wurde in RStudio (RStudio Team, 2021), basierend auf R Version 4.1.0 (R Core Team, 2021), mit lme4 ein gemischtes Modell konstruiert, welches als Basis für die Auswertung

mit emmeans (Lenth, 2021) diente; hierbei wurde der Zeitpunkt (0, 2, 4, 6 Monate) als diskreter Faktor verwendet. Verglichen wurden alle Zeitpunkte innerhalb einer Gruppe, sowie beide Gruppen zu allen Zeitpunkten. Es erfolgte eine Korrektur für multiple Testungen (mittels *multivariate t-distribution*) jeweils innerhalb dieser Betrachtungen, d.h. für insgesamt 6 mögliche Vergleich innerhalb der Gruppen und 4 mögliche Vergleiche zwischen den Gruppen; statistische Signifikanz wurde erneut ab $p < 0.05$ angenommen.

Die während der sportphysiologischen Testungen berechnete relative maximale Sauerstoffaufnahme ($\text{relVO}_{2\text{max}}$) als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde analog zu der oben beschriebenen Analyse mittels lme4 in RStudio untersucht. Verwendet wurde das gleiche gemischte Modell wie bei der beschriebenen Auswertung der rsfMRT-Daten; der Faktor Zeit wurde initial zum Erhalt des maximalen Informationsgehaltes (definiertes Zeitintervall) als quantitative Variable berücksichtigt, für anschließende Post-hoc-Tests als diskreter Faktor verwendet. Die Betrachtung der Resultate und Korrektur für multiple Vergleiche (der Post-hoc-Tests) erfolgte ebenfalls analog.

Die Analyse der Stimmungsfragebögen erfolgte in einer anderen Arbeit ausführlich (Maurer et al., 2022) und ist nicht Gegenstand der Publikation, die Resultate werden in der Publikation lediglich kurz zusammengefasst.

Schließlich werden signifikante Ergebnisse aus der Analyse der FC-Änderungen der OFC-Subregionen mit signifikanten Ergebnissen der Analyse der körperlichen Leistungsfähigkeit ($\text{relVO}_{2\text{max}}$) korreliert; eine Korrelation mit Daten der neuropsychologischen Fragebögen erfolgte aufgrund fehlender signifikanter Ergebnisse nicht.

1.3 Ergebnisse

Innerhalb des Teilnehmerkollektivs gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der betrachteten Parameter (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1. Charakterisierung des Studienkollektivs. Modifiziert nach (Claus et al., 2023)

Parameter	IG (N = 18)	CG (N = 10)	Signifikanz
Geschlecht (männlich/weiblich)	7/11	6/4	0.433 ^b
Alter (in Jahren)	23.9 ± 3.9	23.7 ± 4.2	0.879
Größe (cm)	174 ± 12.1	177 ± 7.9	0.441
Gewicht (kg)	69.9 ± 15.1	71.2 ± 14.1	0.649 ^a
Body Mass Index (kg/m ²)	23.1 ± 3.7	22.7 ± 3.6	0.762
Maximale Herzfrequenz (1/min)	198 ± 7.6	201 ± 8.5	0.468
Sauerstoffaufnahme (relVO _{2max}) (mL/min/kg)	38.5 ± 3.4	41.7 ± 7.5	0.232
Ausbildungsjahre	16.3 ± 3.1	15.8 ± 3.1	0.781 ^a
Beck Depression Index (BDI)	2.6 ± 3.4	1.4 ± 1.5	0.704 ^a
STAI-Fragebogen: generelle Angst (trait anxiety)	33.9 ± 9.3	31.4 ± 6.1	0.624 ^a
FTND-Nikotinabhängigkeitsfragebogen	0.2 ± 0.9	0.0 ± 0.0	n/a
Wortschatztest (WST)	107 ± 9.9	107 ± 8.8	0.937
Händigkeitsfragebogen (EHI)	74.2 ± 16.2	79.5 ± 13.3	0.390

IG: Interventionsgruppe; CG: Kontrollgruppe; p-Werte: Mittelwert ± SD. Signifikanz: p-Werte, basierend auf ungepaartem t-test bzw. ^aWilcoxon-Test oder ^bFisher-Test.

Bei der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit, die Post-hoc-Tests zeigten eine statistisch relevante Zunahme der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme (relVO_{2max}) in der IG zu allen weiteren Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline (0 Monate). Die Unterschiede zwischen den weiteren Zeitpunkten erreichten keine statistische Signifikanz, visuell zeigte sich nach 4 Monaten jedoch eine weitere Verbesserung, während sich danach ein Plateau ergibt (siehe Abbildung 2). Bei der CG zeigten sich erwartbar keine statistisch signifikanten Änderungen im Verlauf der Studie. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen generell höhere Werte für relVO_{2max} auf.

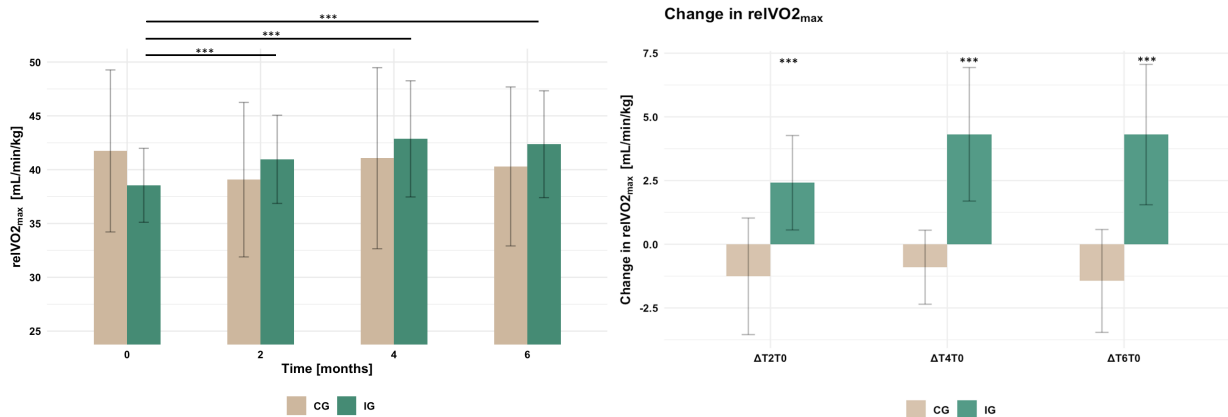


Abbildung 2. Entwicklung der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme (relVO_{2max}) für Interventions- (IG) und Kontrollgruppe (KG). **Links:** Darstellung der absoluten Werte. **Rechts:** Entwicklung im Vergleich zur Baseline: ΔT2T0, ΔT4T0, ΔT6T0: 2, 4, 6 Monate im Vergleich zur Baseline. Signifikanz: *** p < 0.001. Modifiziert nach (Claus et al., 2023, Supplementary Information) (*links*) bzw. (Claus et al., 2023) (*rechts*)

Die Analyse der FC des OFC zeigte eine signifikante Interaktion von Gruppe und Zeit für die rechte und linke Region 4 sowie die rechte Region 6. Die weiteren Regionen wiesen keinen signifikanten Interaktionseffekt auf. Bei der rechten Region 4 handelt es sich um den posterolateralen rechten OFC, hier zeigte sich ein signifikanter negativer Interaktionseffekt (von Gruppe und Zeit) zu einem Cluster im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) (siehe Abbildung 3a). Der Post-hoc-Test (Abbildung 4.1a bzw. 4.2a) zeigte eine Signifikanz der Unterschiede für die IG und CG des rsMRT nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline, als Abnahme der FC (zwischen posterolateralem rechten OFC und linkem DLPFC) bei der IG und als Zunahme bei der CG. Im Falle der rechten Region 6, dem anterolateralen rechten OFC, zeigte sich ein positiver Interaktionseffekt (von Gruppe und Zeit) zu einem Cluster im mittleren Gyrus frontalis (Abbildung 3b), im Post-hoc-Test zeigte sich eine signifikante Zunahme bei der IG (Abbildung 4.1b bzw. 4.2b). Für den posterolateralen linken OFC (linke Region 4) zeigten sich entsprechende Interaktionen in zwei Lokalisationen (Abbildung 3c): einem Cluster im linken Gyrus postcentralis (Zunahme bei der IG, Abnahme bei der CG; Abbildung 4.1c bzw. 4.2c) und im rechten occipitalen Cortex (Abnahme bei der CG, teils Zunahme bei der IG; Abbildung 4.1d bzw. 4.2d).

Die Korrelationen von signifikanten Änderungen der FC mit Änderungen des relVO_{2max} (jeweils zum Messzeitpunkt nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline) zeigten für die gruppengetrennte Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Wird die

Korrelation über beide Gruppen gemeinsam betrachtet, zeigte sich jeweils eine entsprechende Korrelation, entsprechend der zeitgleichen zunehmenden oder abnehmenden Entwicklung der Gruppen für die beiden betrachteten Parameter (siehe (Claus et al., 2023), *Figure 5*). Wie zuvor bereits beschrieben erfolgte keine Korrelation mit Ergebnissen der neuropsychologischen Fragebögen, da diese keine signifikanten Ergebnisse aufwiesen.

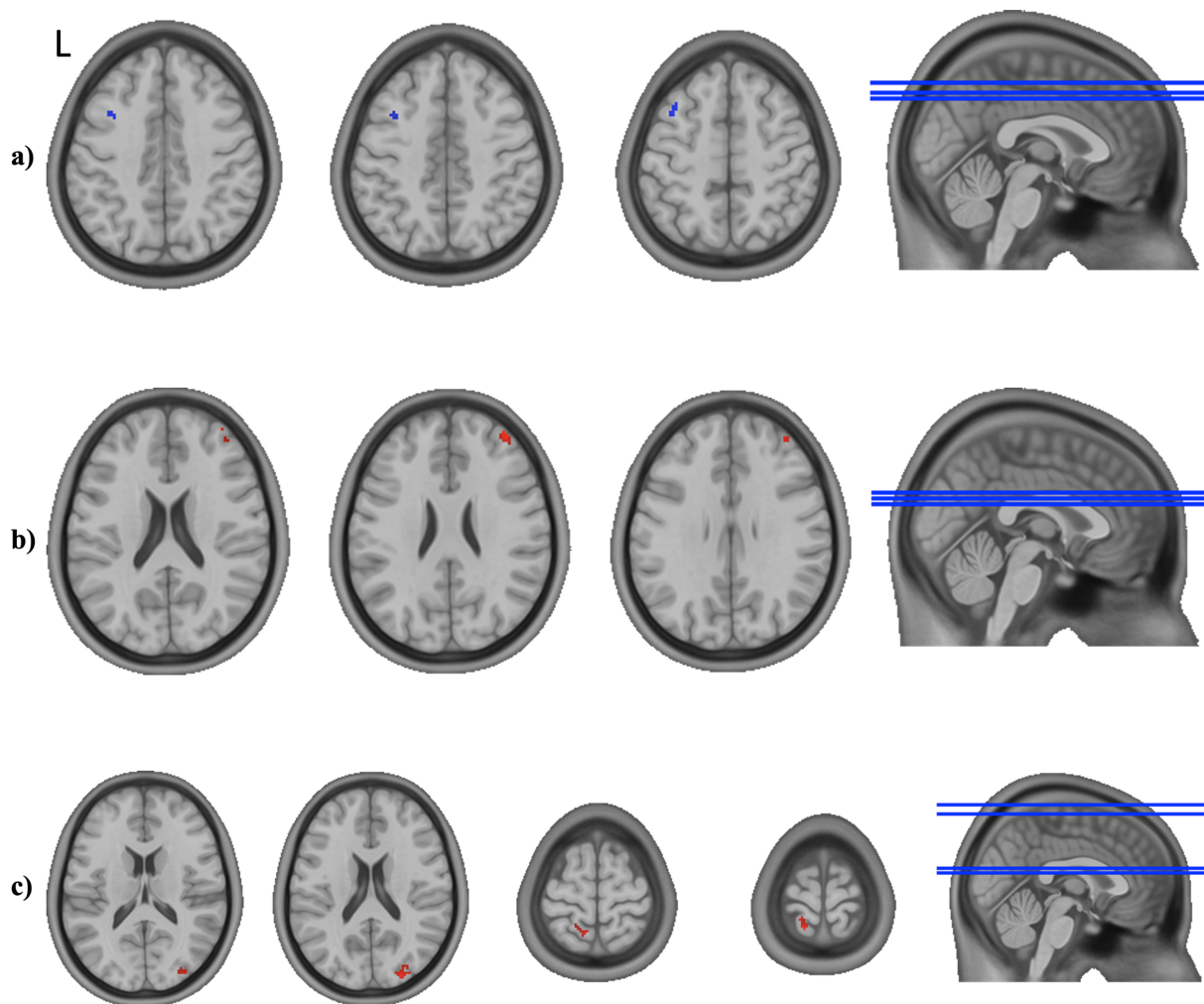
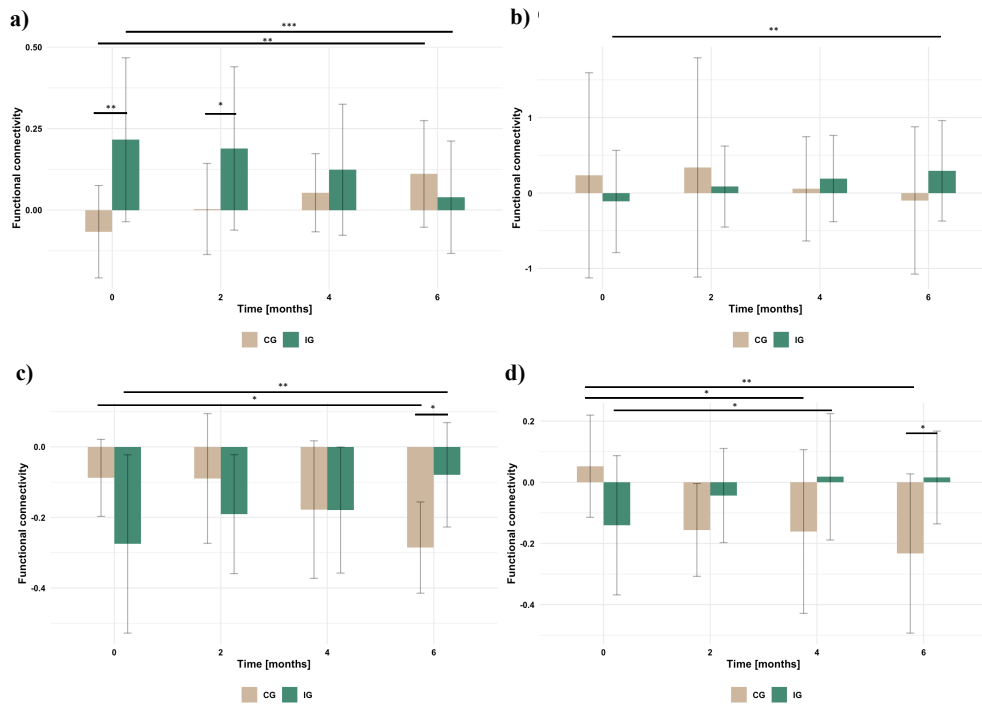


Abbildung 3. Ergebnisse der Analyse: Cluster mit signifikanten Interaktionen für Gruppe und Zeit der FC des **(a)** posterolateralen rechten OFC, **(b)** anterolateralen rechten OFC und **(c)** posterolateralen linken OFC. Modifiziert nach (Claus et al., 2023)

4.1



4.2

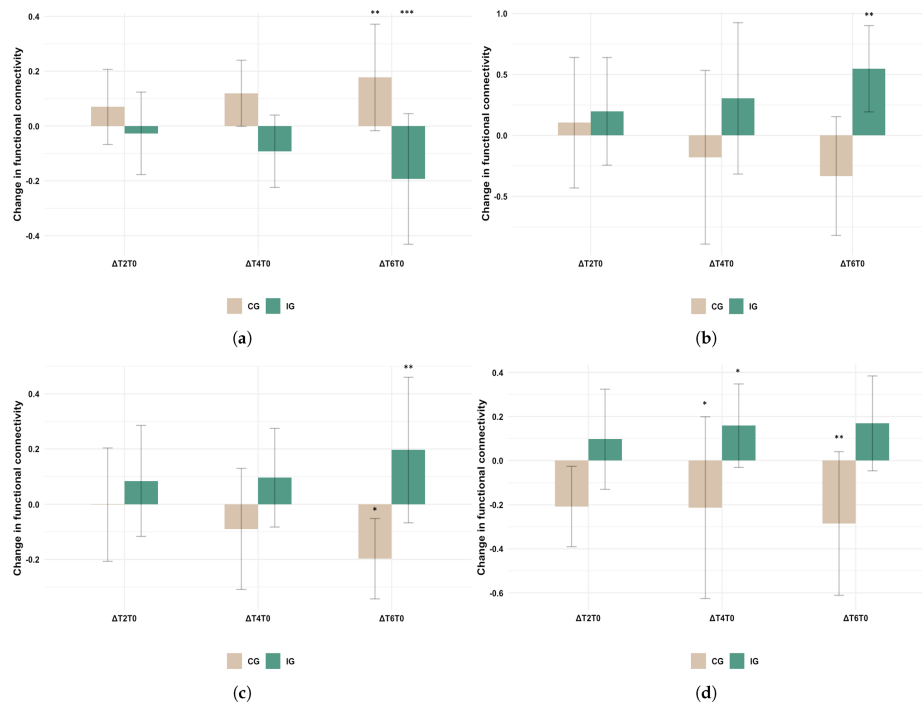


Abbildung 4. Post-hoc-Tests: Entwicklung der FC absolut (4.1) und im Vergleich zur Baseline (4.2) für (a) die Änderung der FC des posterolateralen rechten OFC zu einem Cluster im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex, (b) des anterolateralen rechten OFC zu einem Cluster im rechten mittleren Gyrus frontalis, (c) des posterolateralen linken OFC zu einem Cluster im linken Gyrus postcentralis, (d) des posterolateralen linken OFC zu einem Cluster im rechten occipitalen Cortex. IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe. $\Delta T2T0$, $\Delta T4T0$, $\Delta T6T0$: 2, 4, 6 Monate im Vgl. zur Baseline. Signifikanz: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001. Modifiziert nach (Claus et al., 2023, Supplementary Information) (4.1) bzw. (Claus et al., 2023) (4.2)

1.4 Diskussion

Die Analyse konnte mehrere Cluster mit signifikanten Interaktionen von Zeit und Gruppe bei den Entwicklungen der FC einzelner Subregionen des orbitofrontalen Cortex (OFC) zu anderen Gehirnarealen zeigen. Die nähere Betrachtung verdeutlichte teils ein signifikantes Ergebnis innerhalb einer Gruppe, teils zeigten sich gegenläufige Effekte. Betrachtet man die Balkendiagramme der Post-hoc-Tests mit absoluten Werten der FC (Abbildung 4.1 dieser Arbeit, ergänzendes Material der Publikation (Claus et al., 2023)), zeigen sich visuell teils signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline. Die beschriebenen signifikanten Änderungen nach 6 Monaten innerhalb der Gruppen bzw. die unterschiedliche Entwicklung der Gruppen gehen visuell teils mit einer angleichenden Entwicklung beider Gruppen einher. Die Analyse der soziodemografischen Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Da die Gruppenzuteilung initial zufällig erfolgte, ist davon auszugehen, dass bestehende Unterschiede der Baseline dem Zufall geschuldet sind und sich in interindividuellen Unterschieden begründen. Die visuell schrittweise Entwicklung zeigt zudem, dass es sich bei den angleichenden (und in Teilen darüberhinausgehenden) Ergebnissen um reale Tendenzen handelt und nicht etwa um Störfaktoren zu einzelnen Messzeitpunkten. Dies legt eine heterogene FC innerhalb der Gruppen mit individuellen Unterschieden nahe, negiert jedoch nicht die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche ebendiese Entwicklungen als statistisch signifikant beurteilt. Das statistische Modell, welches zufällige Effekte und die Kovariaten Alter und Geschlecht berücksichtigt, führt zwar zu einer Verringerung der statistischen Trennschärfe bzw. Sensitivität (gegenüber Modellen ohne deren Berücksichtigung), stellt jedoch einen adäquaten Kompromiss diesbezüglich dar (hinsichtlich möglicher statistisch noch komplexerer Modelle). Hierdurch können trotz methodischer Limitationen signifikante und zugleich aussagekräftige Ergebnisse benannt werden. Die geringe Anzahl von Teilnehmern, insbesondere in der CG, stellt diesbezüglich allerdings dennoch einen wesentlichen limitierenden Faktor dar. Ursächlich hierfür ist neben dem Einschluss einer begrenzten Teilnehmerzahl die Zuteilung der Gruppen im Verhältnis von 2:1 (IG : CG) und die hohe Anzahl von vorzeitig ausgeschiedenen Teilnehmern. Diese Zahl erscheint jedoch angesichts des hohen Aufwandes, der für die Teilnehmer mit der Studie verbunden ist, nicht ungewöhnlich. Um

die Ergebnisse zu validieren, sollten Studien mit einem größeren Teilnehmerkollektiv angestrebt werden.

Die Studie wurde an gesunden Probanden innerhalb einer Altersspanne (sowie weiteren definierten Einschlusskriterien) durchgeführt, die zudem aufgrund der Rekrutierung über Social Media und Flugblättern an der Universität einem gewissen Selektionsbias unterworfen waren. Diese engen Kriterien ermöglichen eine strukturierte Durchführung und aussagekräftige Analyse innerhalb der selbstgesetzten Grenzen, verhindern zugleich aber auch die direkte Übertragung der Resultate auf andere Alters- oder soziale Gruppen und Patientenkollektive mit oder ohne psychiatrische Erkrankungen. Unter Berücksichtigung dessen kann eine Einordnung der Studienergebnisse in der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage mit Studien an Patientenkollektiven und eine Abschätzung hinsichtlich der Relevanz für Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen aber erfolgen, wie bereits in der Publikation diskutiert:

Die Studie konnte eine Verringerung der FC des posterolateralen rechten OFC zum DLPFC zeigen (links statistisch signifikant, rechts als Trend erkennbar, siehe ergänzende Materialien der Publikation *Figure S4*) (Claus et al., 2023). Ein gegenteiliger Effekt (des lateralen OFC) wurde in einer Studie bei Patienten mit schwerer depressiver Episode beschrieben (Frodl et al., 2010). Dies legt einen förderlichen Effekt einer Verringerung der FC nahe, wie er im Verlauf der Sportintervention beobachtet werden konnte (Claus et al., 2023). Die FC des anterolateralen OFC zum mittleren Gyrus frontalis erhöhte sich in der Studie signifikant in der IG; in der Literatur wurde in einer anderen Studie eine gegenteilige Entwicklung der FC des OFC bei Patienten mit Schizophrenie beschrieben (Xu et al., 2017): das Patientenkollektiv zeigte eine verringerte FC zwischen beiden Arealen. Auch für die gegenläufige Entwicklung der FC des posterolateralen linken OFC in IG und CG finden sich in der Literatur einzelne Studien. Beispielsweise beschrieben Zou et al. (2016) in einer Studie an Patienten mit schwerer depressiver Episode eine Abnahme der FC Dichte mehrerer Areale, unter ihnen der OFC und der visuelle Cortex. Die vorliegende Studie zeigte eine signifikante Verringerung der FC dieser beiden Areale in der Kontrollgruppe (Claus et al., 2023).

Zu den in der Studie beobachteten Änderungen der FC finden sich in der Literatur somit gegensätzliche Effekte bei mehreren psychiatrischen Krankheitsbildern, insbesondere Depressionen. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass regelmäßige sportliche Aktivität zur Therapie und Prävention derartiger affektiver Störungen beitragen kann. Diese vorsichtige Schlussfolgerung basiert jedoch trotz der zuvor beschriebenen Limitation der vorliegenden Studie nicht auf einer wagen Annahme, sondern es findet sich in der Literatur bereits metaanalytische Evidenz für die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität zur Prophylaxe und Therapie von Depressionen (Bourbeau et al., 2020; Pearce et al., 2022; Schuch und Stubbs, 2019). Auch für andere neuropsychiatrische Krankheitsbilder wurden positive Effekte von Sportinterventionen auf die Krankheitssymptome festgestellt (Firth et al., 2015; Rosenbaum et al., 2014). Bei der Korrelation zwischen den Ergebnissen der Entwicklung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit den oben genannten Befunden ergab sich in der Studie innerhalb der Gruppen kein signifikantes Ergebnis; es kann daher gemutmaßt werden, dass bei regelmäßiger sportlicher Aktivität die Höhe der erzielten Leistungsverbesserungen für die möglichen positiven Effekte ohne Bedeutung ist. Auch in der Literatur werden für geringe sportliche Aktivität bereits signifikante förderliche Effekte auf die geistige Gesundheit beschrieben (Pearce et al., 2022).

Bei den eben beschriebenen Publikationen, welche die Auswirkungen sportlicher Aktivität untersuchen, handelt es sich um Metaanalysen oder Studien basierend auf Verhaltensanalysen, die jedoch Veränderungen der FC nicht explorieren. Die aktuelle Studie kann nun erstmals mittels fMRT-Daten einen Einblick in die zugrunde liegenden Entwicklungen der FC des OFC liefern. Untersucht wurde im Rahmen der Studie zwar lediglich diese eine vorselektionierte Region des Gehirns, für diese konnten aber relevante Ergebnisse beobachtet werden: Es wurden, wie oben beschrieben, bei regelmäßiger sportlicher Aktivität differentielle Entwicklungen der FC einzelner Subdivisionen des OFC beobachtet. In der Literatur finden sich überwiegend Studien, welche keine genauere Unterteilung des OFC vornehmen, obwohl für einzelne Regionen unterschiedliche Funktionen bekannt sind (Kahnt et al., 2012; Rolls et al., 2020). Dies liegt wohl in erster Linie daran, dass viele Studien (insbesondere an Patientenkollektiven) den OFC als eine von mehreren Strukturen analysieren und eine weitere Differenzierung der

Strukturen die methodische Komplexität erhöhen und die statistische Aussagekraft verringern würde. Zu einer genauen Einteilung des OFC finden sich außerdem uneinheitliche Angaben; überwiegend wird jedoch eine Einteilung in lateralen und medialen OFC vorgenommen (Rolls et al., 2020). Nur wenige Arbeiten haben bisher eine weitergehende Einteilung untersucht. Die vorliegende Studie zeigt ausschließlich signifikante Ergebnisse für Veränderungen der FC in Regionen des lateralen OFC, einer Region die primär mit Reaktionen auf Bestrafung und dem Wegfall von Belohnungen in Verbindung gebracht wird, während der mediale OFC in erster Linie mit Belohnung assoziiert wird (O'Doherty et al., 2001; Rolls et al., 2020). Über Implikationen in Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Studie kann nur spekuliert werden; denkbar erscheint beispielsweise eine emotionale Stabilisierung durch die Veränderungen der FC des lateralen OFC.

Neben der beschränkten Stichprobengröße bildet die Anfälligkeit der nahegelegenen Region für Auslöschungsartefakte eine Limitation. Bei der vorliegenden Studie wurde daher auf die Überprüfung der Daten besonderen Wert gelegt, die Verwendung optimierter fMRT-Protokolle für diese Region könnten zukünftig jedoch die Datenqualität darüber hinaus steigern (Claus et al., 2023). Auch werden in den neuropsychologischen Fragebögen der Studie keine signifikanten Änderungen der Resultate erzielt, weswegen Studien an Patientenkollektiven zukünftig die Evidenz der aktuellen Beobachtungen steigern könnten.

1.5 Zusammenfassung

Angesichts der medizinischen und gesamtgesellschaftlichen Relevanz von neuropsychiatrischen Erkrankungen kommt dem Verständnis der physiologischen Funktion und Pathophysiologie von neuronalen Strukturen und beeinträchtigten Netzwerken eine wesentliche Bedeutung zu. Die vorliegende Dissertation bzw. die zugrunde liegende Publikation *Physical Activity Alters Functional Connectivity of Orbitofrontal Cortex Subdivisions in Healthy Young Adults: A Longitudinal fMRI Study* von Claus et al. (2023) beschäftigt sich mit den Auswirkungen regelmäßiger sportlicher Aktivität auf die funktionelle Konnektivität (FC) des orbitofrontalen Cortex (OFC), basierend auf einer detaillierten Untergliederung des OFC. In einer longitudinalen Studie über 6 Monate erfolgten für Teilnehmer des Studienkollektivs (Interventions- und Kontrollgruppe, IG bzw. CG) jeweils nach 0, 2, 4 und 6 Monaten sportphysiologische Testungen, neuropsychologische Fragebögen und rsfMRT-Untersuchungen. Die FC einzelner Areale des OFC zu anderen Gebieten des Gehirns wurde mithilfe eines komplexen statistischen Modells analysiert und signifikante Ergebnisse wurden mit Veränderungen der sportlichen Leistungsfähigkeit korreliert. Es fanden sich mehrere signifikante Ergebnisse, in denen sich die Entwicklung der FC einzelner Regionen des OFC in der IG und CG über die Zeit der Studie signifikant unterschieden. Auch wenn die Ergebnisse der Studie an gesunden Probanden hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein Patientenkollektiv limitiert sind, kann anhand von bisherigen Studien mit gegenteiligen Ergebnissen bei psychiatrischen Patienten ein positiver Effekt von Sport zur Therapie und Prävention dieser Erkrankungen angenommen werden. Diese Schlüsse werden bereits durch einige Metaanalysen belegt; die vorliegende Studie zeigt nun eine differenzielle Entwicklung der Subregionen des OFC während der Studiendauer als mögliche zugrundeliegenden neuronale Veränderungen. Weitere Studien sind nötig, um die vorliegenden Ergebnisse durch größere Teilnehmergruppen sowie Patientenkollektive zu bestätigen und um die Entwicklungen anderer zerebraler Regionen zu explorieren.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

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

Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental Exercise Test Design and Analysis: Implications for Performance Diagnostics in Endurance Athletes. *Sports Medicine* 2007; 37: 575–586

Bourbeau K, Moriarty T, Ayanniyi A, Zuhl M. The Combined Effect of Exercise and Behavioral Therapy for Depression and Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *Behavioral Sciences* 2020; 10: 116

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

Claus J, Upadhyay N, Maurer A, Klein J, Scheef L, Daamen M, Martin JA, Stirnberg R, Radbruch A, Attenberger U, Stöcker T, Boecker H. Physical Activity Alters Functional Connectivity of Orbitofrontal Cortex Subdivisions in Healthy Young Adults: A Longitudinal fMRI Study. *Healthcare* 2023; 11: 689

Cox RW. AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Computers and Biomedical Research* 1996; 29: 162–173

Cox RW, Chen G, Glen DR, Reynolds RC, Taylor PA. fMRI clustering and false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017a; 114

Cox RW, Chen G, Glen DR, Reynolds RC, Taylor PA. FMRI Clustering in AFNI: False-Positive Rates Redux. *Brain Connectivity* 2017b; 7: 152–171

Cox RW, Hyde JS. Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR Biomed* 1997; 10: 171–178

Devlin JT, Russell RP, Davis MH, Price CJ, Wilson J, Moss HE, Matthews PM, Tyler LK. Susceptibility-Induced Loss of Signal: Comparing PET and fMRI on a Semantic Task. *NeuroImage* 2000; 11: 589–600

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

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

Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med* 2015; 45: 1343–1361

Fonov V, Evans A, McKinstry R, Almli C, Collins D. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage* 2009; 47: S102

Frodl T, Bokde ALW, Scheuerecker J, Lisiecka D, Schoepf V, Hampel H, Möller H-J, Brückmann H, Wiesmann M, Meisenzahl E. Functional Connectivity Bias of the Orbitofrontal Cortex in Drug-Free Patients with Major Depression. *Biological Psychiatry* 2010; 67: 161–167

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bern, Switzerland: Huber, 1994

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K-O. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Addiction* 1991; 86: 1119–1127

Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Ward PB, Rosenbaum S, Hallgren M, Schuch F. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med* 2023: bjsports-2022-106282

Jackowski AP, de Araújo Filho GM, de Almeida AG, de Araújo CM, Reis M, Nery F, Batista IR, Silva I, Lacerda ALT. The involvement of the orbitofrontal cortex in psychiatric disorders: an update of neuroimaging findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2012; 34: 207–212

Kahnt T, Chang LJ, Park SQ, Heinzle J, Haynes J-D. Connectivity-Based Parcellation of the Human Orbitofrontal Cortex. *Journal of Neuroscience* 2012; 32: 6240–6250

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

Lenth RV. emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. 2021

Ludolph E. Private Berufsunfähigkeitsversicherung (MB/BUV). In: Ludolph E, Herausgeber. *Der Unfallmann*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2022, 419–435

Maurer A, Klein J, Claus J, Upadhyay N, Henschel L, Martin JA, Scheef L, Daamen M, Schörkmaier T, Stirnberg R, Stöcker T, Radbruch A, Attenberger UI, Reuter M, Boecker H. Effects of a 6-Month Aerobic Exercise Intervention on Mood and Amygdala Functional Plasticity in Young Untrained Subjects. *IJERPH* 2022; 19: 6078

O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 95–102

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

Parra E, Arone A, Amadori S, Mucci F, Palemero S, Marazziti D. Impact of Physical Exercise on Psychological Well-being and Psychiatric Disorders. *JRTDD* 2020; 3: 24–39

Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, Kelly P, Khan S, Utukuri M, Laird Y, Mok A, Smith A, Tainio M, Brage S, Woodcock J. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 550

Porst M, Von Der Lippe E, Leddin J, Anton A, Wengler A, Breitzkreuz J, Schüssel K, Brückner G, Schröder H, Gruhl H, Plaß D, Barnes B, Busch MA, Haller S, Hapke U, Neuhauser H, Reitzle L, Scheidt-Nave C, Schlotmann A, Steppuhn H, Thom J, Ziese T, Rommel A. The burden of disease in Germany at the national and regional level—results

in terms of disability-adjusted life years (DALY) from the BURDEN 2020 study. *Deutsches Ärzteblatt international* 2022

R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2021

Rolls ET, Cheng W, Feng J. The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain Communications* 2020; 2: fcaa196

Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB. Physical Activity Interventions for People With Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 964–974

RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA: RStudio, PBC, 2021

Schmidt K-H, Metzler P. WST-Wortschatztest. Göttingen: Gött Beltz Test, 1992

Schuch FB, Stubbs B. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression: *Current Sports Medicine Reports* 2019; 18: 299–304

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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

Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *British J Clinic Psychol* 2022; 61: 287–305

Spielberger C, Goruch R, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. Manual for the State-Trait Inventory STAI (form Y). Palo Alto, CA, USA: Mind Garden, 1983

Upadhyay N, Schörkmaier T, Maurer A, Claus J, Scheef L, Daamen M, Martin JA, Stirnberg R, Radbruch A, Attenberger U, Stöcker T, Boecker H. Regional cortical perfusion increases induced by a 6-month endurance training in young sedentary adults. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 951022

Xu Y, Qin W, Zhuo C, Xu L, Zhu J, Liu X, Yu C. Selective functional disconnection of the orbitofrontal subregions in schizophrenia. *Psychol Med* 2017; 47: 1637–1646

Zou K, Gao Q, Long Z, Xu F, Sun Xiao, Chen H, Sun Xueli. Abnormal functional connectivity density in first-episode, drug-naive adult patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2016; 194: 153–158

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Claus J, Upadhyay N, Maurer A, Klein J, Scheef L, Daamen M, Martin JA, Stirnberg R, Radbruch A, Attenberger U, Stöcker T, Boecker H. Physical Activity Alters Functional Connectivity of Orbitofrontal Cortex Subdivisions in Healthy Young Adults: A Longitudinal fMRI Study. Healthcare 2023; 11: 689

<https://doi.org/10.3390/healthcare11050689>

3. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation in den letzten Jahren begleitet haben.

Ebenso gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Henning Boecker, sowie Herrn Dr. Neeraj Upadhyay, Frau Dr. Angelika Maurer und Herrn Dr. Marcel Daamen, die mich bei der wissenschaftlichen Arbeit hervorragend betreut und stets konstruktiv unterstützt haben.