

Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin,  
Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin,  
Deutsche Sporthochschule Köln

# Zum Einfluss von Ausdauer- und Krafttrainingsreizen auf die kognitive Leistungsfähigkeit unter besonderer Berücksichtigung neuro-biologischer Faktoren

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
*Biomedizinische Sportwissenschaft*  
an der Deutschen Sporthochschule Köln

vorgelegt von

Dr. rer. medic. Dr. Sportwiss. Philipp Zimmer

Aus Ostfildern-Ruit

Köln 2018

Gutachter:

- 1) Prof. Dr. Wilhelm Bloch, Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln
- 2) Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger, Department Sport & Gesundheit, Institut für Sportmedizin, Universität Paderborn
- 3) Prof. Dr. Karsten Krüger, Institut für Sportwissenschaft, Abteilung Leistungsphysiologie und Sporttherapie, Justus-Liebig Universität Giessen

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2019

Eidesstattliche Versicherung

Hierdurch versichere ich an Eides statt: Ich habe diese Habilitationsschrift selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen angefertigt. Sie hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen. Wörtlich übernommene Textstellen, auch Einzelsätze oder Teile davon, sind als Zitate kenntlich gemacht. Die „Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Sporthochschule Köln in der aktuellen Fassung wurden eingehalten.

Köln, 15.11.18

Philipp Zimmer



# Inhaltsverzeichnis

I Liste der zugrunde liegenden Publikationen.....	4
II Abkürzungsverzeichnis.....	6
III Abstract .....	7
IV Zusammenfassung.....	9
1 EINLEITUNG.....	11
2 STAND DER FORSCHUNG .....	13
2.1 Akute Trainingsreize und kognitive Leistungsfähigkeit .....	14
2.2 Trainingsinterventionen und kognitive Leistungsfähigkeit.....	18
2.3 Ausgewählte neuro-biologische Effekte akuter und chronischer Trainingsreize.....	23
2.3.1 (Neurotrophe) Wachstumsfaktoren .....	24
2.3.2 Laktat .....	27
2.3.3 (Anti-) Inflammation.....	31
2.3.4 Tryptophanmetabolite .....	35
2.4 Limitationen .....	42
3 EIGENES FORSCHUNGSFELD .....	45
3.1 Methodische Aspekte .....	46
3.2 Training und Krebs-assoziierte kognitive Einschränkungen .....	56
3.3 Training und MS-assoziierte kognitive Einschränkungen .....	64
4 FAZIT UND AUSBLICK .....	70
5 LITERATURVERZEICHNIS.....	73
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	86
8 DANKSAGUNG.....	87

## I Liste der zugrunde liegenden Publikationen

- I. Oberste M, Hartig P, Bloch W, Elsner B, Predel HG, Ernst B, **Zimmer P**. Control group paradigms in studies investigating acute effects of exercise on cognitive performance – An experiment on expectation-driven placebo effects. *Frontiers of Human Neuroscience* 2017.11:600.
- II. Oberste M, Bloch W, Hübner ST, **Zimmer P**. Do reported effects of acute aerobic exercise on subsequent higher cognitive performances remain if tested against an instructed self-myofascial release training control group? A randomized controlled trial. *PLoS One* 2016. 11(12): e0167818.
- III. **Zimmer P**, Binneböbel S, Bloch W, Hübner ST, Predel HG, Wright P, Stritt C, Oberste M. Exhaustive exercise alters thinking times in a Tower of London task in a time-dependent manner. *Frontiers in Physiology* 2017. 7:694.
- IV. **Zimmer P**, Stritt C, Bloch W, Schmidt FP, Hübner ST, Binneböbel S, Schenk A, Oberste M. The effects of different exercise intensities on serum serotonin concentrations and their association with Stroop-task performance – A randomized controlled trial. *European Journal of applied Physiology* 2016. 116(10): 2025-2034.
- V. **Zimmer P**, Baumann FT, Oberste M, Wright P, Garthe A, Schenk A, Elter T, Galvao D, Bloch W, Hübner ST, Wolf F. Effects of exercise interventions and physical activity behavior on cancer related cognitive impairments – a systematic review. *Biomed Research International* 2016. 1820954.
- VI. **Zimmer P**, Oberste M, Bloch W, Schenk A, Joisten N, Hartig P, Wolf F, Baumann FT, Garthe A, Hallek M, Elter T. Impact of aerobic exercise training during chemotherapy on cancer related cognitive impairments in patients suffering from acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome – Study protocol of a randomized placebo-controlled trial. *Contemporary Clinical Trials* 2016. 49: 1-5.
- VII. **Zimmer P**, Baumann FT, Bloch W, Zopf EM, Schulz S, Latch J, Schollmayer F, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M, Schenk A. Impact of a half marathon on cellular immune system, pro-inflammatory cytokine levels and recovery behavior of breast cancer patients in the aftercare compared to healthy controls. *European journal of haematology* 2015. 96(2):152-159.
- VIII. **Zimmer P**, Baumann FT, Oberste M, Schmitt J, Joisten N, Hartig P, Schenk A, Kuhn R, Bloch W, Reuss-Borst M. Influence of personalized exercise recommendations during rehabilitation on the sustainability of objectively measured physical activity

- levels, fatigue and fatigue-related biomarkers in breast cancer patients. *Integrative Cancer Therapies* 2017. 1:1534735417713301.
- IX. **Zimmer P**, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, Bansi J. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces MMP-2 serum levels in persons with multiple sclerosis - A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2017. 1:1352458517728342.
- X. Bansi J, Koliamitra C, Bloch W, Joisten N, Schenk A, Watson M, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, **Zimmer P**. Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of Tryptophan metabolism to acute and chronic exercise. *Journal of Neuroimmunology* 2018. 314:101-105.
- XI. Metcalf A, Koliamitra C, Javelle F, Bloch W, **Zimmer P**. Acute and chronic effects of exercise on the Kynurenine pathway in humans – A brief review and future perspectives. *Behaviour & Physiology* 2018. 194:583-587.

## II Abkürzungsverzeichnis

5-HT: Serotonin

ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain

ATP: Adenosintriphosphat

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

CRP: C-Reaktives Protein

EEG: Elektroenzephalographie

GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure

GLUT: Glukosetransporter

HIF-1 $\alpha$ : Hypoxie-induzierter Faktor 1 $\alpha$

IDO: Indolamin-2,3-Dioxygenase

IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$

IGF-1: Insulin-like growth factor-1

IL: Interleukin

KAT: Kynureninaminotransferase

KMO: Kynurenine Monooxygenase

LTP: Langzeit-Potenzierung

MCI: Mild Cognitive Impairments

MCT: Monocarboxylattransporter

MMP: Matrix Metallo Proteinasen

MS: Multiple Sklerose

NAD<sup>+</sup>: Nikotinamidadenindinukleotid

NIRS: Nah-Infrarot Spektroskopie

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

PGC1- $\alpha$ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$

SSRI: Serotonin Wiederaufnahme Hemmer

TDO: Tryptophan- 2,3-Dioxygenase

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor  $\beta$

TNF- $\alpha$ : Tumor Nekrose Faktor alpha

VEGF: Vascular endothelial growth factor

ZNS: Zentrales Nervensystem

### **III Abstract**

Cognitive performance represents a key ability in our ageing, physical inactive post-industrial society. Physical fitness is associated with improved cognitive functioning across the whole life span in healthy individuals and various clinical populations. Additionally, a healthy lifestyle, including regular physical activity seems to decrease the risk for neurodegenerative disorders – a major issue in view of our ageing population. Finally, evidence suggests that both, acute exercise and training interventions ameliorate the performance in specific cognitive domains. Against this backdrop and the fact that exercise has several other psychological and physical benefits, research focuses on a better mechanistic understanding of these effects in order to specify and improve exercise recommendations. So far, many studies in the context of exercise interventions and cognitive performance suffer from methodological limitations, such as lack of adequate control groups, small sample sizes and usage of inappropriate assessments.

One part of my work aims to improve designs for trials investigating the influence of acute aerobic and resistance exercise and training on the cognitive performance of healthy subjects and clinical populations (especially cancer and multiple sclerosis (MS)). For acute studies, we have shown that the most frequently used control group paradigms (reading, watching TV, stretching, waiting, etc.) do not induce lower expectations regarding several cognitive domains compared to moderate aerobic exercise. For vigorous aerobic exercise, expectations were in favor for some of the control group paradigms, suggesting that improvements in cognitive performance are not related to placebo effects and may be driven by physiological alterations. In ongoing clinical trials, we have tried to establish placebo control groups in addition to waitlist controls.

The second (main) part of my work aims to uncover some of the biological mechanism contributing to the positive effects of exercise on the cognitive performance and brain health in patients with cancer and MS. In this context studies focus on inflammatory processes, including blood brain barrier permeability, Tryptophan metabolism, neurotrophic factors as well as on lactate as fuel for the brain. In persons with MS, we have shown that high intensity interval training reduces serum levels of the matrix metalloproteinase 2. This protein is mainly driven by inflammation, increases the permeability of the blood brain barrier and is known to be pathological elevated in MS. In parallel we found effects of exercise on the Kynurenine-pathway, representing a catabolic branch in Tryptophan metabolism. This pathway is closely related to inflammatory processes and produces several immune- and neuromodulating metabolites which are dysregulated in MS, cancer and various other disorders. Thereby my research is focused on neuro-immunological interactions which are more or less commonly

affected in all diseases mentioned before. Currently we try to gain more knowledge on the relation between short-term effects of exercise and long-term adaption of neuro-immunological markers and their relation to cognitive performance and brain health.



## **IV Zusammenfassung**

Die kognitive Leistungsfähigkeit spielt in unserer alternden, körperlich immer inaktiveren Dienstleistungsgesellschaft eine übergeordnete Rolle. Zahlreiche Studien legen einen positiven Zusammenhang zwischen der körperlichen Fitness und der kognitiven Leistungsfähigkeit über die gesamte Lebensspanne bei gesunden und vielen klinischen Populationen nahe. Ferner ist ein gesunder Lebensstil, der maßgeblich durch ausreichend Bewegung beeinflusst wird, mit einem verminderten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen assoziiert. Letztlich weisen Studienergebnisse darauf hin, dass sowohl akute sportliche Belastungen als auch längere Trainingsinterventionen sich kurz-, bzw. langfristig positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken. Vor dem Hintergrund, dass Bewegungsinterventionen auch eine Vielzahl weiterer positiver Effekte hinsichtlich der psychischen und physischen Gesundheit haben, ist man bestrebt mehr über die zugrunde liegenden Mechanismen zu lernen. Das übergeordnete Ziel dieser Bestrebungen ist es Bewegungsempfehlungen für die Prävention und Rehabilitation zu optimieren. Es ist allerdings erwähnenswert, dass viele Studien im Kontext von sportlichen Interventionen und der kognitiven Leistungsfähigkeit gravierende methodische Limitationen aufweisen (abgesehen von den genutzten Erhebungsmethoden betrifft dies v. a. fragwürdige Kontrollgruppenparadigmen und kleinen Stichproben).

Ein Teil meiner Arbeit widmet sich diesen methodischen Einschränkungen um letztlich die Aussagekraft zukünftiger Studien mit gesunden und klinischen Populationen (vorwiegend mit Krebs- und Multiple Sklerose PatientenInnen) zu optimieren. Für Akuteffekte von moderaten Ausdauerleistungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit konnten wir zeigen, dass die am häufigsten eingesetzten Kontrollgruppenparadigmen (Lesen, Fernsehen, Dehnen, etc.) keine höheren oder niedrigeren Erwartungshaltungen provozieren. Im Gegensatz dazu zeigen sich hinsichtlich akuter intensiver Belastungen erniedrigte Erwartungshaltungen. Somit scheinen positive Effekte intensiver Ausdauerbelastungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit durchaus eine physiologische Komponente zu haben. In klinischen Studien versuchen wir, wenn möglich Plazebogruppen zu etablieren.

Der andere, überwiegende Teil meiner Arbeit zielt darauf ab biologische Mechanismen zu entschlüsseln, die letztlich die positiven Effekte von Bewegung und Sport auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Hirngesundheit von Krebs- und MS-Patienten vermitteln. In diesem Kontext stehen neben Entzündungsprozessen und dem Tryptophanmetabolismus auch neurotrophe Faktoren und das Laktat im Fokus der Untersuchungen. Für MS-PatientInnen konnten wir zeigen, dass ein dreiwöchiges in die stationäre Rehabilitation implementiertes hochintensives Intervalltraining die Serumkonzentration der Matrixmetalloprotease 2 reduziert.

Dieses vorwiegend durch Entzündungen freigesetzte Protein verändert die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und ist bei MS-PatientInnen pathologisch erhöht. Parallel dazu konnten wir zeigen, dass der Kynurenin-Pfad, als ein Zweig des Tryptophanabbaus, durch akute Belastungen beeinflusst wird. Dies ist insofern interessant, als dass dieser durch Entzündungsgeschehen manipulierbare Stoffwechselweg zahlreiche immun- und neuromodulatorische Metabolite hervorbringt und sowohl bei Krebs- als auch bei MS dereguliert ist. Somit ist meine Forschung nicht auf eine spezifische Erkrankung konzentriert, sondern fokussiert auf globale neuro-immunologische Pathomechanismen die unter Umständen positiv durch Bewegung und Sport beeinflussbar sind. Aktuell und zukünftig wollen wir v. a. ein besseres Verständnis über akute belastungsbedingte neuro-immunologische Effekte und deren Langzeitwirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Hirngesundheit entwickeln.

## 1 EINLEITUNG

Eine steigende Zahl epidemiologischer Untersuchungen weist darauf hin, dass ein aktiver Lebensstil sich nicht nur positiv auf die Entstehung zahlreicher internistischer Erkrankungen auswirkt (1–3), sondern auch das Potential hat neurodegenerativen Erkrankungen (Demenz, Parkinson, Multiple Sklerose (MS)) vorzubeugen bzw. deren Progress entgegenzuwirken (4–8). Ferner zeigt eine sich stetig verbessernde Evidenzlage, dass gezielte Bewegungsinterventionen einigen Symptomen von neurodegenerativen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen entgegenwirken können (9–14). Eines der Symptome, das alle genannten Krankheiten in unterschiedlichen Ausprägungen gemein haben, sind Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Kognition ist ein Sammelbegriff für verschiedene Hirnleistungen, die im weiteren Sinne mit Reizverarbeitungsprozessen und Denkleistungen assoziiert sind (Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Erinnerung und Lernen, Planen und Problemlösen, etc.).

Vor dem Hintergrund einer alternden und zunehmend psychisch „gestressten“ Gesellschaft und damit einhergehenden erhöhten Inzidenz- und Prävalenz von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), gewinnen präventive und rehabilitative Therapiemaßnahmen zunehmend an Bedeutung.

Darüber hinaus werden auch immer häufiger kognitive Einschränkungen bei Patientenpopulationen beschrieben, die keine primäre Erkrankungen des ZNS aufweisen. Als Beispiel seien an dieser Stelle kognitive Einbußen während und nach Krebserkrankungen genannt (15). Abgesehen von vielen anderen positiven Einflüssen von Bewegungsprogrammen auf die physische und psychische Gesundheit von Krebspatienten, werden auch positive Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit diskutiert (16).

Letztlich spielt die kognitive Leistungsfähigkeit als primärer Leistungsindikator in unserer post-industriellen, physisch immer inaktiver werdenden Gesellschaft auch im Alltag von Gesunden über die gesamte Lebensspanne eine zentrale Rolle. Eine Reihe von Studien konnte bereits zeigen, dass das Lernen in der Schule und die Schulleistung positiv durch Bewegungsprogramme beeinflusst werden können (17,18). Diese Befunde öffnen ein gänzlich neues sportwissenschaftliches Forschungsfeld, das dem Sport- (Unterricht) in der Schule und ggf. auch im Alltag von Erwerbstätigen langfristig einen höheren Stellenwert einräumen sollte. Vor dem Hintergrund, dass Menschen immer länger im Berufsleben seien werden und die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter einen direkten Zusammenhang mit der physischen

## 1 Einleitung

Konstitution aufweist, erscheint es sinnvoll Strategien zu entwickeln, die ein gesundes (kognitives) Altern unterstützen (19,20).

Eine regelmäßig formulierte Konklusion wissenschaftlicher Original- und Übersichtsarbeiten im Kontext von „körperlicher Aktivität und der kognitiven Leistungsfähigkeit“ ist, dass zwingend mehr fundiertes Wissen über die zugrundeliegenden Mechanismen und Dosis-Wirkungs-Beziehungen verschiedener Belastungsmodalitäten hergestellt werden muss. Das übergeordnete Ziel dieses Wissens sollte es sein, gezielte und spezifische Bewegungsempfehlungen für verschiedene klinische und nicht-klinische Populationen aussprechen zu können.

In diesem Zusammenhang ist es elementar die Effekte von verschiedenen Belastungsmodalitäten sowohl auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit, als auch auf spezifische kognitive Domänen und die korrespondierenden zu Grunde liegenden Mechanismen klar voneinander zu differenzieren. Neben einer Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Effekten (Trainingseffekten), die mitunter interagieren, können sich unterschiedliche Belastungsmodalitäten (Art der Belastung: z. B. Kraft- vs. Ausdauer- vs. Achtsamkeitstraining; Dauer und Intensität) auf gänzlich unterschiedliche physiologische und psychologische Art und Weise auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken.

Letztendlich ist zu berücksichtigen, dass diese ein komplexes Konstrukt darstellt, dass durch eine Unzahl von bio-physiologischen, psychologischen (z. B. Stress) und sozialen Faktoren (z. B. die Bildung oder das soziale Umfeld) beeinflusst werden kann.

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift inkludierten Arbeiten beschreiben vornehmlich den Einfluss verschiedener Ausdauer- und Krafttrainingsreize auf ausgewählte bio-physiologische Adaptationsprozesse, welche sich direkt oder indirekt auf die Hirnleistungsfähigkeit und insbesondere auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken können. Hinsichtlich klinischer Populationen (v. a. MS- und Krebspatienten) stehen dabei weniger für einzelne Krankheiten spezifische Mechanismen im Vordergrund, sondern vielmehr solche die als globale Trajektorien zu verstehen sind.

Neben der Ausschüttung neurotropher Faktoren wird vor allem die sportbedingte Beeinflussung akuter und chronischer immun-modulatorischer (anti-) inflammatorischer Prozesse, sowie Einflüsse auf den humanen Tryptophanmetabolismus (v.a. auf den Kynureninpfad) diskutiert.

## **2 STAND DER FORSCHUNG**

Nahezu alle Tätigkeiten in Ausbildung, Beruf und Alltag erfordern ein hohes Maß an kognitiver Leistungsfähigkeit, wobei natürlich unterschiedliche kognitive Beanspruchungsprofile bestehen. Ferner sind Einbußen dergleichen, z. B. durch Erkrankungen, aber auch durch natürliche Alterungsprozesse mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert. Vor diesem Hintergrund beschäftigen sich etliche wissenschaftliche Fachdisziplinen mit der Frage, wie die kognitive Leistungsfähigkeit kurz- und langfristig beeinflusst werden kann. Auch die Sportwissenschaft hat sich in den letzten Dekaden aus verschiedenen geistes- und naturwissenschaftlichen Perspektiven dieser Frage gewidmet. Die erste PubMed gelistete Publikation zur Thematik „exercise and cognition“ stammt aus dem Jahr 1972 (21). In den folgenden 45 Jahren gab es lediglich einen leichten Anstieg der Publikationszahlen pro Jahr zu verzeichnen, was natürlich auch durch eine Veränderung des generellen wissenschaftlichen Publikationsverhaltens zu begründen ist. Seit der Jahrtausendwende nahm die Publikationsdichte fast exponentiell zu und erreichte im Jahr 2017 774 Publikationen.

Letztlich sei darauf hingewiesen, dass im weiteren Verlauf dieser Schrift bewusst auf eine exzessive Deklaration einzelner kognitiver Domänen (Exekutivfunktionen, Gedächtnis, etc.) verzichtet wird. Im Fokus stehen trainingsbedingte bio-physiologische Effekte, die die kognitive Leistungsfähigkeit kurz- und langfristig beeinflussen können. Entsprechend sollen die Kapitel 2.1 und 2.2 lediglich einen Überblick über die aktuelle Datenlage zum Einfluss von akuten Trainingsreizen und längeren Trainingsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit geben.

### **2.1 Akute Trainingsreize und kognitive Leistungsfähigkeit**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt können unterschiedliche Belastungsparadigmen sich gänzlich unterschiedlich auf das zentrale Nervensystem und somit auch auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken. Der folgende Abschnitt fasst das aktuelle Wissen zum Einfluss einzelner akuter Ausdauer- und Krafttrainingsreize (engl. „single bouts“) auf die kognitive Leistungsfähigkeit knapp zusammen. Dabei ist erwähnenswert, dass eine überwiegende Mehrheit der Studien Ausdauerbelastungen als Belastungsmodalität nutzt. Diese kann u. a. durch die verhältnismäßig gute Datenlage zu positiven psychologischen und physiologischen Effekten von Ausdauerstimuli begründet werden. Darüber hinaus wurde ein psychologischer- und physiologischer gesundheitlicher Benefit von Krafttraining erst deutlich später progressiv postuliert.

Chang et al. (22) beschreiben in einer vielzitierten Metaanalyse aus dem Jahr 2012 positive kleine Effekte akuter Ausdauerbelastungen (während der Belastung, direkt nach der Belastung und nach einer Verzögerung) auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Gesunden. Diese Ergebnisse bestätigen die einer früheren Übersichtsarbeit von Lambourne und Tomporowski (23). Neben der Dauer und der Intensität der Ausdauerbelastungen identifizierten Chang und Kollegen (22) die Fitness, das Alter und die getestete kognitive Domäne als entscheidende Moderatoren, wobei sich die größten Effekte 10-30 Minuten nach Beendigung intensiver Belastungen zeigten. Bei einer genaueren Betrachtung der bislang durchgeführten Studien fällt auf, dass die Aussage, dass akute Ausdauerbelastungen die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern nicht verallgemeinernd tragbar ist. Vielmehr sind es spezifische Subdomänen der Kognition, die scheinbar positiv, teilweise aber auch negativ beeinflusst werden.

Insbesondere für exekutive Funktionen werden positive Effekte durch akute Ausdauerbelastungen beschrieben. Diese Feststellung wird durch eine aktuelle Metaanalyse von Ludyga et al. (24) bestätigt, welche vornehmlich auf den Einfluss moderater Ausdauerreize auf exekutive Funktionen fokussiert. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Chang et al. (22) hat die Fitness keinen moderierenden Einfluss, wohingegen das Alter abermals als Moderator auffällt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein sich veränderndes zentrales Nervensystem (z. B. in der Pubertät oder im höheren Alter) besonders positiv auf akute Belastungen reagiert. An dieser Stelle sei kritisch angemerkt, dass Veränderungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur häufig außer Acht gelassen werden. Ferner bleibt anzumerken, dass exekutive Funktionen immer noch einen Sammelbegriff für bestimmte kognitive Eigenschaften darstellen und eine generalisierte Aussage eigentlich unzulässig ist.

## 2 Stand der Forschung

Vor diesem Hintergrund scheinen Arbeiten die sich spezifischen exekutiven Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis, der Aufmerksamkeit, der kognitiven Flexibilität, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Planungsfähigkeit oder der Handlungspräzision widmen, wissenschaftlich fundierter zu sein.

Eine aktuelle Metaanalyse von Rathore und Lom (25) beschreibt den Einfluss akuter körperlicher Belastungen auf das Arbeitsgedächtnis. Die quantitative Analyse der Studien ergibt einen leicht positiven, aber nicht signifikanten Effekt zugunsten der Akutbelastung. Abermals tritt das Alter als Moderator in Erscheinung. McMorris und Kollegen (26) fokussieren in einer Übersichtsarbeit auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Handlungspräzision im Kontext von Arbeitsgedächtnistestungen. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit nach moderaten aeroben Trainingsreizen steigt, wohingegen die Handlungspräzision abnimmt. Eine weitere Metaanalyse der Autoren fokussiert unabhängig vom Arbeitsgedächtnis auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Handlungspräzision unter Berücksichtigung der Intensität von akuten Ausdauerbelastungen (27). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen kleine aber signifikant positive Effekte auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit, wohingegen keine Effekte auf die Handlungspräzision festgestellt werden. Für moderate Belastungsintensitäten werden im Vergleich zu leichten oder hohen Intensitäten signifikant größere Effekte hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben (27).

Diese Ergebnisse bestätigen die von vielen Autoren postulierte umgekehrte U-Funktionshypothese. Die Hypothese besagt, dass die kognitive Leistungsfähigkeit mit steigender Intensität (v. a. mit Blick auf Ausdauerbelastungen) zunimmt und bei moderaten Intensitäten ihr Maximum erreicht. Bei einer weiteren Steigerung der Intensität soll die kognitive Leistungsfähigkeit entsprechen wieder abnehmen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die o. g. Metaanalyse von Chang et al. (22) zu dem Schluss kommt, dass die größten Effekte nach intensiven Ausdauerbelastungen auftreten. Grundsätzlich scheint es fragwürdig, ob globale, die kognitive Leistungsfähigkeit betreffende Aussagen im Kontext der Belastungsintensität sinnvoll sind. Auch hier gilt, dass eine differenziertere Untersuchung kognitiver Subdomänen notwendig ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass akute Ausdauertrainingsreize sich in Abhängigkeit der Belastungsdauer, der Belastungsintensität und des Alters positiv auf einzelne Subdomänen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Gesunden auswirken können (25).

Im Gegensatz zu der großen Anzahl von Studien, die den Einfluss akuter Ausdauerbelastungen und deren Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersuchen, liegen für akute

## 2 Stand der Forschung

Krafttrainingsreize verhältnismäßig wenige Untersuchungen und keine Übersichtsarbeiten vor ( $n < 15$ ). Ein Großteil dieser Forschungsarbeiten wurde innerhalb der letzten zehn Jahre durchgeführt und fokussierte ausschließlich auf exekutive Funktionen, meist bei gesunden Stichproben unterschiedlichen Alters.

Eine erste Untersuchung aus dem Jahr 2009 beschreibt eine verkürzte Reaktionszeit in einem Sternberg Arbeitsgedächtnis Paradigma nach einer 30-minütigen Ausdauerbelastung, wohingegen keine Veränderung der Reaktionszeit nach einem 30-minütigen Krafttraining bei jungen Erwachsenen erkennbar war (28). Ähnliche Ergebnisse konnte eine aktuelle Untersuchung von Dunsky et al. (29) mit älteren Erwachsenen zeigen, wobei eine zusätzliche passive Kontrollsituation eingerichtet wurde. Das Ausdauertraining war lediglich letztgenannter überlegen. Im Gegensatz dazu berichten Harveson et al. (30) eine verbesserte Leistung in einem Stroop Paradigma sowohl nach einer einmaligen Kraft- als auch nach einer Ausdauerbelastung im Vergleich zu einer passiven Kontrollsituation bei Schülern. Vergleichbare Ergebnisse berichten Johnson et al. (31) und Chang et al. (32) für ältere Erwachsene. Hinsichtlich der kognitiven Flexibilität, erhoben mit dem Trail Making Test B, konnten Harveson et al. (30) ausschließlich bei der Ausdauergruppe eine Verbesserung feststellen.

Tsai und Kollegen (33) stellten sowohl nach einer moderaten als auch nach einer intensiven Krafttrainingseinheit eine verkürzte Reaktionszeit und erhöhte Handlungspräzision in einer Go/NoGo Testung im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe bei jungen Erwachsenen fest. Intensitätsabhängige Unterschiede wurden hierbei nicht berichtet. Brush et al. (34) nutzten ein vergleichbares Studiendesign, addierten aber neben einer weiteren Intensitätsabstufung noch einen zusätzlichen Nachbelastungsmesszeitpunkt. Konträr zu Tsai et al. (33) zeigte sich ausschließlich in der intensiven Belastungsgruppe eine verkürzte Reaktionszeit. Da aber in beiden Studien unterschiedliche Tests genutzt wurden (Go/noGO vs. Stroop) ist die Vergleichbarkeit limitiert. 180 Minuten nach der Belastung zeigten sich bei Brush et al. (34) Benefits hinsichtlich der kognitiven Flexibilität (Plus-Minus-Aufgabe) in den mittleren und niedrigen Belastungsgruppen.

Kürzlich veröffentlichten Chang et al. (35) eine Studie, die den Einfluss einer einmaligen hochintensiven Kraft- bzw. Ausdauereinheit mit einer moderaten gemischten Trainingseinheit und einer Kontrollsituation hinsichtlich der Leistung in einem Stroop-Paradigma verglich. Im Rahmen dieser Studie zeigten sich lediglich nach der hochintensive Krafttrainings- und der moderaten gemischten Trainingseinheit bessere Testleistungen (verkürzte Reaktionszeit),



## 2 Stand der Forschung

wohingegen nach der hochintensiven Ausdauerbelastung eine schlechtere Testleistung festgestellt wurde.

Mit Blick auf die Planungsfähigkeit beschreibt eine ältere Studie von Chang et al. (36) eine verbesserte Leistung in einer Turm-von-London Aufgabe nach einer einmaligen Krafttrainingseinheit bei älteren Erwachsenen. Anzumerken ist hierbei, dass die Kontrollgruppe Lesen musste (siehe Kapitel 2.4 Limitationen).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass akute Krafttrainingsbelastungen bestimmte exekutive Funktionen in Abhängigkeit der Belastungsintensität verbessern können. Dabei scheint es sowohl Überschneidungen als auch Unterschiede zu Ausdauerbelastungen zu geben. Die Aussagekraft dieser Feststellung ist allerdings durch die geringe Studienanzahl und die heterogenen Studiendesigns eingeschränkt.

Die gesamte Literatur zu Akuteffekten von Kraft- und Ausdauertraining und der kognitiven Leistungsfähigkeit beschäftigt sich mit gesunden Probandenkollektiven verschieden Alters. Vereinzelt weisen Autoren, die sich inhaltlich mit klinischen Populationen beschäftigen, darauf hin, dass auch oder gerade diese Zielgruppen für positive Akuteffekte empfänglich sein könnten (37). Ausgehend von den nur intermediär auftretenden leichten Verbesserungen einzelner Subdomänen der exekutiven Funktionen ist die klinische Relevanz allerdings fragwürdig. Deutlich wichtiger scheint es in diesem Zusammenhang langfristig kognitiven Defiziten oder einer weiteren Verschlechterung dergleichen entgegenzuwirken (siehe Kapitel 2.2).

### **2.2 Trainingsinterventionen und kognitive Leistungsfähigkeit**

Eine große Anzahl epidemiologischer Untersuchungen und Querschnittsanalysen beschreiben einen positiven Zusammenhang zwischen der körperlichen Fitness (Ausdauerleistungsfähigkeit und Kraft) und der kognitiven Leistungsfähigkeit über die gesamte Lebensspanne bei Gesunden und diversen klinischen Populationen (38,39). Darüber hinaus sind erhöhte Fitnesslevel auch mit strukturellen Anpassungen innerhalb des ZNS und einem präventiven Effekt hinsichtlich neurodegenerativer Erkrankungen assoziiert (5,40). Wenngleich nicht alle Untersuchungen in diesem Kontext belastbar sind und auch das Kontrollieren und Adjustieren für verschiedenste Confounder und Covariaten (Bildung, sozialer Hintergrund, andere Lebensstilfaktoren, etc.) häufig nicht den Schluss eines kausalen Zusammenhangs zulassen, bilden diese Befunde eine solide Grundlage für humane Interventionsstudien, die ferner durch Befunde zahlreicher Tiermodelle untermauert werden (41). Aufgrund der großen Anzahl von Studien soll im Folgenden v. a. anhand von Übersichtsarbeiten die aktuelle Datenlage zum Einfluss von Trainingsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit beschrieben werden.

In einer aktuellen umfassenden Übersichtsarbeit kommen Gomes-Osman et al. (42) zu dem Schluss, dass Ausdauer- und Krafttrainingsinterventionen die einen Mindestumfang von 52 Stunden haben, sich positiv auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit, die Aufmerksamkeit und die Exekutivfunktionen von älteren gesunden Menschen auswirken.

Northey et al. (43) attestieren in einer aktuellen Metaanalyse einen positiven Einfluss von Ausdauer- und Krafttrainingsinterventionen auf die Aufmerksamkeit, die exekutiven Funktionen, das Langzeit- und das Arbeitsgedächtnis von gesunden Menschen über 50 Jahren, unabhängig von deren kognitivem Ausgangsniveau. Die Autoren stellen fest, dass für positive Effekte mindestens moderate Belastungsintensitäten und Trainingsdauern zwischen 45 und 60 Minuten notwendig sind. Wie unter 2.4 beschrieben weisen die Autoren darauf hin, dass passive Kontrollgruppen zu einer Überschätzung der Effekte führen können (43).

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit beschreiben Li und Kollegen (44) positive Einflüsse von mehrwöchigen Krafttrainingsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von älteren gesunden Menschen. Die größten Effekte werden dabei hinsichtlich exekutiver Funktionen festgestellt. Darüber hinaus scheint die Trainingsfrequenz die Ergebnisse zu beeinflussen. So berichten die Autoren, dass ein 3x/Woche durchgeführtes Krafttraining einem 2x/Woche durchgeführten Training überlegen ist. Kritisch anzumerken ist, dass die Interventionsdauern, Trainingsintensitäten und Assessments der inkludierten Studien stark variierten, was eine Generalisierung der Ergebnisse problematisch erscheinen lässt.

## 2 Stand der Forschung

Bezogen auf ältere gesunde Menschen kommt eine Metaanalyse von Barha und Kollegen (45) zu dem Schluss, dass gesunde ältere Frauen und Männer von von Kraft-, Ausdauer- und einer Kombination aus Kraft- und Ausdauertraining hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit profitieren. Mit Blick auf die exekutiven Funktionen beschreiben die Autoren größere Effekte für das weibliche Geschlecht.

Für Kinder werden positive Einflüsse von Bewegungsinterventionen auf die schulische Leistung identifiziert, wobei zwei aktuelle Metaanalysen widersprüchliche Effekte auf die objektiv gemessene kognitive Leistungsfähigkeit darstellen (18,46). Watson et al. (46) beschreiben keine Effekte, wohingegen de Greef et al. (18) eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen feststellen. Die Autoren der Arbeiten verweisen darauf, dass die Bewegungsinterventionen im schulischen Setting häufig keine strikten inhaltlichen Vorgaben haben und spielerisch angelegt sind. Letztlich steht bei diesen Studien vielmehr die nachhaltige Erhöhung des Aktivitätslevels als die Applikation eines fest definierten Trainingsstimulus im Vordergrund. Eine weitere Übersichtsarbeit, die sich ausschließlich auf Ausdauerinterventionen bei Kindern bezieht, zeigt durchaus Verbesserungen der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit und der schulischen Leistung auf (47). Wenngleich die inkludierten Arbeiten einen guten Ansatzpunkt für weitere Forschungsbemühungen darstellen, wird vor einer Überinterpretation aufgrund methodischer Limitationen (siehe auch 2.4) und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien gewarnt.

Die bislang einzige Übersichtsarbeit, die sich mit dem Einfluss verschiedener Trainingsinterventionen auf eine spezifische kognitive Domäne, in diesem Fall das Arbeitsgedächtnis von Gesunden über die gesamte Lebensspanne bezieht, wurde 2017 von Rathore und Lom publiziert (25). Die Autoren stellen fest, dass mehrwöchige Trainingsinterventionen im Gegensatz zu Akutbelastungen eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bewirken und dass das Alter als wichtiger Moderator dieses Effektes dient (größere Effekte bei Alter <65 Jahre). Es bleibt kritisch anzumerken, dass die eingeschlossenen Artikel hinsichtlich der eingesetzten Belastungsparadigmen (Interventionsart, Frequenz und Dauer) nicht vergleichbar waren.

Abgesehen von vielen anderen psychischen und physischen Benefits, wird das Potential von Trainingsinterventionen zur Verbesserung der „ZNS Gesundheit“ und der kognitiven Leistungsfähigkeit für viele klinische Populationen erkannt, was sich in einer steigenden Anzahl von publizierten Arbeiten widerspiegelt. Im Fokus stehen dabei natürlich vorwiegend Patientenpopulationen, die an neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen leiden. Bislang bleibt allerdings festzustellen, dass zwar viele „Opinion Paper“ veröffentlicht wurden,

## 2 Stand der Forschung

aber nur wenige randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt wurden, die den Einfluss von Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit als primäre Zielgröße gewählt haben.

Eine umfassende Metaanalyse von Cai et al. (48) analysierte den Einfluss von Bewegungsinterventionen auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen, die an chronischen Erkrankungen leiden. In die Auswertung gingen 35 randomisierte kontrollierte Studien ein (Populationen: 13 Alzheimer, 9 Mild Cognitive Impairments (MCI), 5 Krebs, 1 Parkinson, 1 Herzinsuffizienz, 1 Fibromyalgie, 1 Schlaganfall, 1 Arthrose, 1 metabolisches Syndrom, 1 chronische Wechseljahresbeschwerden). Die Autoren beschreiben, dass sich sowohl Ausdauertrainings- als auch Krafttrainingsinterventionen positiv auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit auswirken, wobei größere Effekte für die Ausdauerprogramme hervorgehoben werden. Diese Aussage ist aufgrund der Heterogenität der Studienpopulationen und der Trainingsinterventionen limitiert.

Mit Abstand am häufigsten wurden bislang Demenzerkrankungen, insbesondere Alzheimer und Vorstufen neurodegenerativer Veränderungen (MCI) untersucht. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Ströhle et al. (49) zeigen mittlere bis starke Effekte von Trainingsinterventionen auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit von Alzheimerpatienten und kleine Effekte bei Menschen mit MCI. Wenngleich die Autoren größere Effekte von Trainingsinterventionen im Vergleich zu pharmazeutischen Therapieansätzen beschreiben, wird angemerkt, dass die Qualität der beiden Studientypen häufig nicht vergleichbar ist. Ferner werden kombinierte Therapieansätze für die Zukunft empfohlen. Eine aktuelle Netzwerkmetaanalyse von Liang et al. (50) kommt zu ähnlichen Ergebnissen, wobei Trainingsinterventionen hier Ernährungsinterventionen und kognitiven Trainingsinterventionen überlegen waren. Genau wie Liang et al. (50) kommen Groot et al. (51) zu dem Schluss, dass Ausdauertrainingsinterventionen und Kombinationen aus Kraft- und Ausdauertraining einem Krafttraining überlegen sind. Die Autoren stellen weiter fest, dass dies sowohl für Patienten mit Alzheimer als auch für Patienten mit anderen Demenzformen gilt. Da ein Großteil der Studien Assessments zur Erfassung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit nutzt (z. B. Mini-Mental State Examination), sind Aussagen über den Einfluss von Bewegungsinterventionen auf spezifische kognitive Domänen stark limitiert. Lediglich Wang et al. (52) berichten neben positiven Effekten von Bewegungsinterventionen und kognitivem Training auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit über eine Verbesserung von exekutiv Funktionen (in diesem Fall erhoben über die Trail Making Test-B Leistung).

## 2 Stand der Forschung

Für andere neurodegenerative Erkrankungen wie MS, Parkinson und Chorea Huntington liegen bislang nur vereinzelte Trainingsinterventionsstudien vor, die die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten als primäre Zielgröße haben. Viele dieser Studien haben allerdings lediglich Pilotstudiencharakter.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015, die den Einfluss diverser Trainingsprogramme auf die kognitive Leistungsfähigkeit von MS- (8 Studien), Parkinson- (3 Studien) und Schlaganfallpatienten (1 Studie) untersuchte, weisen die Ergebnisse auf einen positiven Trend hin, wobei keine signifikant positiven Effekte erkennbar waren (53). Die Sinnhaftigkeit einer Metaanalyse mit derartig wenigen Studien durchzuführen, die darüber hinaus sehr heterogenen Probandenkollektive, bzw. Krankheitsbilder und Trainingsinterventionen beinhalten, ist zweifelhaft.

Abgesehen von neurodegenerativen Erkrankungen werden auch positive Effekte von Trainingsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen beschrieben. Eine Metaanalyse von Firth und Kollegen (54) zeigt positive Effekte von Trainingsinterventionen auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit, sowie, die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis bei Menschen mit Schizophrenie. Neben der Trainingsfrequenz beschreiben die Autoren die Betreuungssituation während der Intervention (supervidiert vs. home-based) als relevante Einflussgröße, wobei supervidierte Programme deutlich besser abschneiden. Neben der Betrachtung spezifischer kognitiver Domänen ist positiv erwähnenswert, dass alle inkludierten Studien aus aeroben Trainingsprogrammen bestanden oder zumindest Ausdauertrainingskomponenten beinhalteten und somit eine gewisse Homogenität aufwiesen.

Auch hinsichtlich der Behandlung von Depressionen weisen eine Reihe von Studien auf positive Effekte von Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hin. Untermuert werden diese Befunde durch zahlreiche Tiermodelle. Im Gegensatz dazu können zwei aktuelle Metaanalysen von Sun et al. (55) und Brondino et al. (56) keine positiven Effekte auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit, sowie auf die Leistung in spezifischen kognitiven Domänen feststellen. Konträr zu allen anderen o. g. Übersichtsarbeiten, weisen die Ergebnisse von Sun et al. (55) darauf hin, dass lediglich niedrige Belastungsintensitäten und kombinierte Interventionsansätze (z. B. Sport + kognitives Training) einen positiven Effekt haben. Die Autoren beschreiben die Studienqualität im Gros als niedrig.

Als letzte klinische Population, für die kognitive Einschränkungen beschrieben werden und für die Bewegungsprogramme als vielversprechende Supportivmaßnahme gelten sind Krebspatienten. In einer eigenen Übersichtsarbeit konnte dargelegt werden, dass die klinische

## 2 Stand der Forschung

Evidenz für positive Effekte bislang aber schwach ist (57). Es fehlt bislang an qualitativ hochwertigen Studien.

Um ein Verständnis für den Einfluss verschiedener Trainingsmodalitäten auf die globale kognitive Leistungsfähigkeit, bzw. spezifische kognitive Domänen zu entwickeln ist zunächst eine differenzierte Analyse einzelner Belastungsarten, sowie deren Vergleich notwendig. Trotzdem vermögen kombinierte Interventionsansätze durchaus größere Effekte zu haben. Dies ist auch auf struktureller Ebene begründbar. Aus Tiermodellen ist bekannt, dass durch Bewegungsinterventionen zwar physiologische Prozesse wie beispielsweise die Neurogenese stimuliert werden, diese aber nur dann besonders erfolgreich ablaufen können, wenn zusätzlich kognitive Stimuli dargeboten werden. Erste Humanstudien scheinen diese Befunde zu bestätigen (58). In anderen Worten: Bewegung vermag die physiologischen Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche strukturelle und funktionelle Adaptation zu schaffen. Vor diesem Hintergrund erscheinen intelligent kombinierte Interventionsansätze sowohl für klinische als auch für gesunde Populationen die Zukunft zu sein. Hierbei ergeben sich auch eine Reihe von neuen Forschungsfragen: Z. B. in welcher Sequenz sollte trainiert werden (z. B. erst Sport dann kognitives Training oder umgekehrt oder direkt kombiniert (z. B. Tanzen)) (59)? Losgelöst von der kognitiven Leistungsfähigkeit und mit Blick auf die Gesundheit und das physische und psychische Wohlbefinden stellt sich ferner die Frage, ob das Empfehlen isolierter Bewegungsempfehlungen (nur Ausdauertraining oder nur Krafttraining) überhaupt zweckmäßig ist.

### **2.3 Ausgewählte neuro-biologische Effekte akuter und chronischer Trainingsreize**

In der letzten Dekade wurde zunehmend Wissen über bio-physiologische Adaptationsprozessen des ZNS und der damit verbundenen kognitiven Leistungsfähigkeit nach singulären Trainingsreizen und Trainingsinterventionen generiert. Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit fußt dieses Wissen weitestgehend auf nicht invasiven indirekten Messverfahren. Tiermodelle fokussieren fast ausschließlich auf längere Trainingsinterventionen was das Wissen hinsichtlich der Akutreize weiter einschränkt. Zu den o. g. nicht invasiven Messverfahren gehören neben der Elektroenzephalographie (EEG) und der Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) auch die Magnetresonanztomographie (MRT). Die genannten Methoden sind geeignet, um akute und chronische Veränderungen der Aktivität bestimmter Hirnareale, sowie deren Vernetzung mehr oder weniger genau darzustellen. Vor allem das EEG und das NIRS sind zwar gut einsetzbar aber dadurch limitiert, dass sie v. a. oberflächliche Hirnaktivitäten detektieren. Letztlich sind alle gemessenen Veränderungen, z. B. von elektrischen Ladungsverschiebungen (EEG) oder der Durchblutung, genauer gesagt der Oxygenierung des Blutes (NIRS) nur die Konsequenz molekularer, biochemischer Prozesse. Das MRT wird in erster Linie genutzt um langfristige strukturelle Adaptionen zu untersuchen. Ergebnisse aus Akut- und Trainingsstudien, die den Einfluss von Kraft- und Ausdauerbelastungen auf die Hirnaktivität untersuchen legen nahe, dass die genannten Reize zu einer veränderten Durchblutung und elektrischen Aktivität bestimmter Hirnareale führen. Es erscheint zunächst plausibel, dass von dieser gesteigerten Aktivität Hirnareale betroffen sind, die direkt oder indirekt an der sensorischen und motorischen Umsetzung der Bewegungen beteiligt sind. Da Bewegungsausführungen auch immer eine kognitive Komponente haben, steht außer Frage, dass bei der Wahrnehmung, Planung und Durchführung dergleichen auch Hirnzentren aktiviert werden, die generelle kognitive Prozesse steuern und regulieren. In diesem Kontext wird eine veränderte, meist verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit während und nach moderaten Akutbelastungen damit begründet, dass bestimmte für die kognitive Leistungsfähigkeit relevante Hirnareale voraktiviert werden. Eine im Anschluss an Akutbelastungen verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit alleine mit einer Erregung bestimmter Hirnareale zu begründen erscheint aber zu einfach. Diese erklärt beispielsweise nicht oder nur unzureichend die unter 2.1 beschriebenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Belastungsmodalität (Art, Dauer, Intensität) und kognitiver Leistungsfähigkeit. Im Folgenden sollen ausgewählte neuro-biologische, molekulare Reaktionen auf akute Belastungsstimuli und

## 2 Stand der Forschung

Trainingsinterventionen beschrieben werden, die im Verdacht stehen, die Hirnaktivität und somit auch die kognitive Leistungsfähigkeit zu verändern. Dabei ist zu beachten, dass hier kein Anspruch auf Vollständigkeit gegeben ist und nicht auf jedes Neurotransmittersystem und jeden peripheren Botenstoff, der in irgendeiner Art und Weise durch Bewegung modifiziert wird, eingegangen werden kann. Ferner bleibt zu berücksichtigen, dass ein Nachweis vieler Mechanismen aufgrund der eingeschränkten Zugänglichkeit des ZNS auch starken Limitationen unterworfen ist. Letztlich wird im Folgenden bewusst auf eine strukturelle Trennung von akuten und chronischen Effekten verzichtet, da diese mitunter eng miteinander verzahnt sind und entsprechen Redundanzen vermieden werden sollen.

### 2.3.1 (Neurotrophe) Wachstumsfaktoren

Der bekannteste Vertreter dieser Faktoren ist der 1989 erstmalig beschriebene brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Neben der Stimulation der Neuro- und Gliogenese, werden dem BDNF Eigenschaften wie die Förderung der Neuroprotektion und der Apoptoseregulation zugerechnet (60,61). Darüber hinaus kann BDNF unmittelbar die Wiederaufnahme von Neurotransmittern wie der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) aus dem synaptischen Spalt fördern und stellt letztlich einen effizienten Stimulus zur Steigerung der synaptischen Plastizität dar, was mitunter durch eine Steigerung von Kurz- und Langzeit-Potenzierung begründet wird (62). Letztlich werden o. g. Funktionen des BDNF mit einer Veränderung des zellulären Metabolismus begründet, der unter anderem zu einer gesteigerten zellulären Expression anderer Faktoren führt, die letztlich die synaptische Plastizität begünstigen (63,64). BDNF kann seine vielfältigen Wirkungen sowohl im ZNS als auch im peripheren Nervensystem entfalten.

Die am häufigsten untersuchte Hirnstruktur im Kontext von BDNF ist der Hippocampus, mit seiner sich im Gyrus Dentatus befindlichen subgranulären Zone. Dieses Hirnareal ist insofern hochrelevant, als das es i evolutionär hoch konserviert ist, ii über das Potential der Neurogenese verfügt, iii maßgeblich an Gedächtnisleistungen (und als Teil des limbischen Systems an der emotionalen Verarbeitung) beteiligt ist und iv im Alter und bei einer Reihe von neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen degeneriert. Als wohl prominenteste Beispiele seien hier die Alzheimer Erkrankung und Depressionen genannt. Erniedrigte periphere BDNF Konzentrationen im Blut und bestimmte Polymorphismen des BDNF Gens sind direkt mit den o. g. Erkrankungen assoziiert (65,66). Eine BDNF Blockade in Tiermodellen führt zu massiven strukturellen Veränderungen und funktionellen Einschränkungen im Hippocampus (67).



## 2 Stand der Forschung

Für akute Ausdauerbelastung konnte in zahlreichen Humanstudien gezeigt werden, dass die periphere Konzentration des BDNF intermediär (bis max. 60 Minuten nach Belastung) und in Abhängigkeit der Belastungsintensität und Dauer erheblich gesteigert werden kann. Auch nach akuten Krafttrainingsstimuli werden vergleichbare Effekte berichtet, wobei die Evidenz im Vergleich zu den Ausdauerbelastungen deutlich geringer ist (68).

Ergebnisse aus Trainingsstudien sind widersprüchlich, was unter anderem durch die Heterogenität der Interventionen und der untersuchten Kollektive zu begründen ist. Ein Großteil der Studien konstatiert aber keine oder kleine Veränderungen von basalen BDNF Konzentrationen nach mehrwöchigen Trainingsinterventionen bei Gesunden (69), wohingegen in einer aktuellen Metanalyse (70) für Patienten mit neurologischen Erkrankungen größere positive Effekte beschrieben werden.

BDNF wurde lange Zeit auch als Myokin beschrieben, da dessen Expression unter körperlicher Belastung in der Muskulatur ansteigt. Schiffer und Kollegen (71) konnten zeigen, dass Laktatinfusionen in Ruhe zu erhöhten Plasma BDNF Spiegel führen. In der Tat wird auch die zentrale BDNF Expression durch Laktat verstärkt (72). Ein belastungsinduzierter Anstieg der Laktatkonzentration kann allerdings nur partiell den peripheren BDNF Anstieg erklären. Heute ist bekannt, dass ein Großteil des freien sich im Blut befindlichen BDNFs unter körperlicher Belastung aus seinen peripheren Speichern, den Thrombozyten, freigesetzt wird. BDNF kann die Blut-Hirn-Schranke frei passieren und Tiermodelle weisen darauf hin, dass periphere und zentrale BDNF Konzentrationen direkt miteinander korrelieren. BDNF wird aber auch unabhängig von einer körperlichen Belastung und zu einem erheblichen Maße (70-80%) im ZNS selbst produziert (73). Es ist zu berücksichtigen, dass zentrale BDNF Spiegel mitunter starke regionale Unterschiede aufweisen (74).

Vor dem Hintergrund der o. g. Eigenschaften des BDNF erscheint es zunächst als wenig plausibel, dass eine gesteigerte BDNF Konzentration, z. B. bedingt durch eine einmalige Ausdauerbelastung sich unmittelbar auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken kann. Vielmehr ist zu erwarten, dass im Rahmen von Trainingsinterventionen jeder Belastungsstimulus zu einer wiederkehrenden Erhöhung des BDNF führt, was sich folglich langfristig positiv auf das ZNS auswirkt (siehe Kapitel 2.2). Diese Tatsache verdeutlicht eindrucksvoll den engen Zusammenhang zwischen Akuteffekten körperlicher Belastung und chronischen Effekten auf das ZNS.

Trotzdem werden akute belastungsbedingte Steigerungen des BDNF Spiegels auch immer wieder mit einer unmittelbaren Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht (75). Begründet werden diese Spekulationen mit dem Einfluss von BDNF auf die

## 2 Stand der Forschung

Kurz- und Langzeit-Potenzierung (LTP), die sich je nach Stimulus und betrachtetem Hirnareal vom Millisekunden Bereich über wenige Minuten (Kurzzeit) bis hin zu mehreren Minuten, Stunden, Tagen und Jahren (Langzeit) erstrecken kann (76).

Neben dem BDNF gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, die Prozesse wie die Neurogenese, die synaptische Plastizität und das Wachstum von Gefäßen im ZNS stimulieren und deren Expression ferner durch Trainingsreize stimuliert werden kann (77). Zu diesen Faktoren zählen u. a. der vascular endothelial growth factor (VEGF) (78) und der insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (79–82).

Akute Ausdauer- und Krafttrainingsreize führen zu einem signifikanten Anstieg von VEGF im Blut, wobei Ausdauerstimuli den potenteren Reiz darstellen (83,84). Der belastungsinduzierte Anstieg wird durch erhöhte Laktatkonzentrationen vermittelt (82). Laktat stabilisiert den Hypoxie-induzierten Faktor 1-alpha (HIF1- $\alpha$ ), einen Transkriptionsfaktor, der u. a. eine erhöhte Expression des VEGF Gens zur Folge hat (85). Im Gegensatz dazu werden für längere Trainingsintervention widersprüchliche Ergebnisse berichtet was eine Parallelität zum BDNF darstellt. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Vital et al. (86) wurde lediglich in vier von zehn eingeschlossenen Interventionsstudien eine Steigerung der basalen VEGF Blutspiegel berichtet. Da VEGF primär die Perfusion durch die Bildung neuer Blutgefäße verbessert (82), sind von diesem Faktor zunächst Langzeiteffekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu erwarten. Diese Adaptation stellt einen wichtigen Begleitprozess zur Neurogenese dar (der auch direkt durch VEGF stimuliert wird), da neu gebildete Neuronen und deren Funktionalität natürlich auch auf eine adäquate Blutversorgung (Sauerstoff- und Substratversorgung) angewiesen sind. An dieser Stelle sei kritisch angemerkt, dass häufig trainingsinduzierte oder Fitness-assoziierte Volumenzunahmen im ZNS und insbesondere im Hippocampus zumindest in einem gewissen Maße auf eine verbesserte Blutversorgung zurückzuführen seien könnten (87). Da VEGF einen verstärkten Einbau von Glukosetransportern (GLUT1) an der Blut-Hirn-Schranke induziert und somit unmittelbar die Substratbereitstellung verbessern kann, sollten akute Effekte eines VEGF Anstiegs nicht ausgeschlossen werden (88).

Letztlich können peripher gemessene VEGF Spiegel keinen Aufschluss über akute und chronische Veränderungen der VEGF Konzentration in spezifischen Hirnarealen geben. Zahlreiche Tiermodelle weisen auf lokale chronische Erhöhungen neurotropher Faktoren im ZNS hin. Ein aktuelles Tiermodell konnte zeigen, dass ein mehrwöchiges Ausdauertrainingsprogramm einer altersabhängigen Reduktion von VEGF und IGF-1 Konzentrationen in der Substantia nigra entgegenwirken kann (89). Dieser Befund ist insofern

## 2 Stand der Forschung

interessant, als dass die genannte Struktur das Zentrum des dopaminergen Systems darstellt und somit direkt und indirekt in motorische und kognitive Prozesse eingebunden ist (siehe 2.3.1). Als letzter prominenter Vertreter der Wachstumsfaktoren, die immer wieder im Kontext von akuten und chronischen Trainingsstudien untersucht werden, soll hier das IGF-1 genannt werden. Auch für diesen Wachstumsfaktor, der u.a. die Neurogenese stimuliert, werden analog zu BDNF und VEGF, akute periphere Anstiege nach Ausdauer- und Krafttrainingsbelastungen beschrieben, wobei auch diese intensitätsabhängig zu sein scheinen (33,77). Ergebnisse aus längeren Trainingsinterventionen sind abermals widersprüchlich (90,91). Darüber hinaus berichten tierexperimentelle Studien einheitlich auch über akut und chronisch erhöhte IGF-1 Konzentrationen im Hippocampus nach singulären und repetitiven Ausdauertrainingsstimuli (92–94).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die o. g. Wachstumsfaktoren nach akuten Ausdauer- und Krafttrainingsreizen für einen Zeitraum von 60 Minuten im Blut erhöht sind, wobei höhere Belastungsintensitäten zu stärkeren Anstiegen führen (33,68,77,83). Da die genannten Anstiege auch im ZNS und v. a. für den Hippocampus gut beschrieben sind, und klar belegt ist, dass die Faktoren eine gewichtige Rolle im Rahmen der Neurogenese spielen, ist davon auszugehen, dass strukturelle und funktionelle Adaptionen desgleichen durch repetitive Trainingsreize provoziert werden (87). Weitestgehend ungeklärt ist die Frage, wie häufig und wie intensiv Trainingsreize sein müssen um einen maximalen Benefit hinsichtlich der strukturellen und funktionellen Anpassung, z. B. des Hippocampus zu erzielen. Wenngleich akute Trainingsreize den komplexen Prozess der Neurogenese stimulieren können, ist unklar ob und inwieweit das so kreierte neurogene Potential auch nutzbar gemacht werden kann. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass ein Großteil der sich geteilten neuronalen Stammzellen sehr schnell den Apoptoseprozess einleiten, insofern sie nicht funktionell gefordert werden (95). Ein vielversprechender Ansatz scheint hier zu sein, dass Trainingsreize mit kognitiven Stimuli gekoppelt werden. Hier wird sich zukünftig auch die Frage stellen, inwieweit die verschiedenen Stimuli sequenziert und kombiniert werden.

Ob akute Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit durch einzelne Trainingsreize und dem damit verbundenen Anstieg der o. g. Faktoren begründet werden können ist noch weitestgehend ungeklärt und bedarf weiterer interdisziplinärer Forschungsansätze.

### 2.3.2 Laktat

Die Funktionalität von Rückenmark und Gehirn ist wie die eines jeden Organes in einem hohen Maße von der Substratbereitstellung abhängig. Im Gegensatz zu vielen anderen Geweben und

## 2 Stand der Forschung

Zellen ist das ZNS vorwiegend auf Glukose und unter Extrembedingungen (Hunger, Fasten) auf Ketonkörper als Brennstoff angewiesen (96,97). Wenngleich beispielsweise Erythrozyten Ihren Energiebedarf auch ausschließlich durch Glukose decken, ist die Begründung eine andere. Erythrozyten verfügen nicht über Mitochondrien und haben somit keine Möglichkeit Energie über die oxidative Phosphorylierung zu generieren. Die Zellen des ZNS dagegen verfügen über Mitochondrien, jedoch können besonders energiereiche Fette die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und stehen somit nicht als Substrat zur Verfügung.

Lange Zeit ging man davon aus, dass aufgrund der hohen Aufnahme von Glukose an der Blut-Hirn-Schranke, diese auch das bevorzugte Substrat für Nervenzellen darstellt um deren erheblichen Energiebedarf zu decken. Neuere Arbeiten konnten zeigen, dass das bevorzugte Substrat für Nervenzellen nicht Glukose, sondern Laktat ist (98). Es wird vermutet, dass ca. 50-80% der vom ZNS aufgenommenen Glukose zunächst in Gliazellen (vorwiegend Astrogliazellen und Oligodendrozyten) gelangt, wo diese im Rahmen der Glykolyse bis zum Pyruvat, bzw. Laktat verstoffwechselt wird (99). Das in den Gliazellen entstandene Laktat wird anschließend über Isoformen von Monocarboxylattransportern (MCTs, hier MCT1 und MCT4) den Nervenzellen zur Verfügung gestellt („Astrocyte-neuron lactate shuttle“), die dieses über MCT2 aufnehmen und über die Laktatdehydrogenase, die Pyruvatdehydrogenase, den Zitratzyklus und die Atmungskette schließlich zur Resynthese des universellen Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) nutzen (96,100–104). Seit einiger Zeit ist bekannt, dass die MCT1 einen direkten Laktattransport über die Blut-Hirn-Schranke ermöglichen. Da der Ruhelaktatspiegel im Blut etwas unter dem des ZNS (1-1,2 mmol/l) liegt, kommt es in Ruhe nicht zu einer erhöhten Laktataufnahme in das ZNS. Unabhängig von einer körperlichen Belastung steigt der Laktatspiegel im ZNS durch neuronale Aktivität auf ca. 1,9 mmol/l. Bei körperlicher Belastung kann dieser in der Spitze Werte von knapp 5 mmol/l erreichen (105). Körperliche Belastungen, die einen höheren Blutlaktatspiegel provozieren, könnten somit die Laktatkonzentration im ZNS weiter steigern. Es wird vermutet, dass durch intensivere körperliche Belastungen ein Kurzschluss entsteht, der Neuronen unmittelbar Laktat zur Verfügung stellen kann, ohne dass dieses von Gliazellen aus Glukose produziert werden muss. Somit würde das bei intensiverer körperlicher Belastung akkumulierende Laktat eine effiziente und ökonomische Energiequelle für das ZNS darstellen, dass unter Belastung auch besser durchblutet wird. Ob und inwieweit diese Ökonomisierung der Substratbereitstellung in Kombination mit einem vermehrten Sauerstoffangebot tatsächlich die Funktionalität einzelner Nervenzellen oder neuronaler Netzwerke verbessern kann ist weitestgehend unklar.

## 2 Stand der Forschung

Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass eine Blockade von MCT1 und MCT4 auf Astrozyten bzw. eine Blockade von MCT2 auf Neuronen zu verminderten LTPs im Hippocampus führt und damit direkt kognitive Prozesse wie die Gedächtniskonsolidierung hemmt (106,107). Es gilt zu beachten, dass eine vermehrte Laktataufnahme nach intensiver körperlicher Belastung in das ZNS zum einen durch die Transportkapazität der MCTs und zum anderen durch einen zu starken zentralen pH-Wert Abfall limitiert sein könnte. Letztgenannter würde sich unweigerlich durch eine verstärkte zentrale Laktataufnahme ergeben, da das Laktat im Symport mit Protonen transportiert wird (108).

Mit Blick auf die MCTs ist erwähnenswert, dass in Zellkulturexperimenten eine Inkubation mit erhöhten BDNF und IGF-1 Konzentrationen zu einer deutlich erhöhten MCT2 Expression und Synthese in Nervenzellen führt. Tierexperimentelle *in vivo* Versuche bestätigen diese Ergebnisse (109,110). Damit unterstreichen diese Befunde die unter 2.3.2 formulierte, bzw. zitierte Hypothese, dass neurotrophe Faktoren die u. a. durch akute Trainingsreize vermehrt produziert und freigesetzt werden, direkt den Metabolismus von Nervenzellen modulieren können (33,77–82). Ältere Arbeiten konnten zeigen, dass bestimmte Isoformen der MCTs, beispielsweise in Erythrozyten, sensitiv auf Belastungsreize reagieren (111). Eigene noch unpublizierte Arbeiten konnten zeigen, dass ein mehrwöchiges Ausdauertrainingsprogramm bei Mäusen zu einer erhöhten MCT1 Dichte an Kapillaren der Blut-Hirn-Schranke im Hippocampus führt. Dieser Befund weist auf eine erhöhte Laktataufnahmekapazität des ZNS als Langzeitanpassung auf ein Training hin.

Neben seiner wichtigen Rolle als energielieferndes Substrat ist mittlerweile gut belegt, dass Laktat im ZNS ein relevantes Signalmolekül darstellt. Wie bereits unter 2.3.2 beschrieben, kann Laktat den Transkriptionsfaktor HIF1- $\alpha$  stabilisieren und somit die Expression des VEGF stimulieren, der seinerseits einen potenten Faktor der Neuro- und Vasculogenese darstellt (97). Darüber hinaus induziert Laktat die zentrale Expression von BDNF (72) was letztlich auch zu den o. g. Adaptionen im ZNS führt. Vermittelt wird die erhöhte BDNF Expression durch eine Laktatinduzierte Modifikation von NMDA Rezeptoren, die ihrerseits das intrazelluläre Kalzium Signal verstärken (72).

Inwieweit sich akute Belastungsreize und Trainingsinterventionen auf Veränderungen des zentralen Laktatspiegels und somit auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken, ist bislang nur rudimentär untersucht.

Eine aktuelle Arbeit von Wiegers et al. (112) konnte mittels Magnet Resonanz Spektroskopie (MRS) zeigen, dass ein einmaliges hochintensives Intervalltraining zu einer gesteigerten zentralen Laktatkonzentration führt. Diese Befunde decken sich mit Arbeiten von Dennis et al.

## 2 Stand der Forschung

(113) und Maddock et al. (114). Ob das Laktat dabei im ZNS selbst produziert wurde oder aus dem Blut in das ZNS gelangt ist, ist nicht abschließend geklärt. Trotzdem weisen die Ergebnisse von Dennis et al. (113). auf eine erhöhte Aufnahme aus der Peripherie hin. Eine Integration der Blutlaktatspiegel führte in ihrem statistischen Modell, das belastungsbedingte Änderungen der zentralen Laktatkonzentration analysierte, zu einer höheren Varianzaufklärung.

Folgt man den Darlegungen von Chang et al. (22) die in Ihrer Metanalyse beschreiben, dass besonders intensive Ausdauerreize zu einer akuten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen, könnte vermutet werden, dass auch die erhöhten Laktatwerte zu diesen Effekten beitragen. Die wenigen Arbeiten, die einen solchen Zusammenhang untersuchen, konstatieren aber eher einen gegenteiligen Effekt. Coco et al. (115). beschreiben einen negativen Einfluss gesteigerter Laktatwerte auf die Aufmerksamkeit fünf Minuten nach einer einmaligen hochintensiven Belastung. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der Studie durch eine Laktatinfusion erzielt (115). Es ist zumindest erwähnenswert, dass in der besagten Studie keine zentralen Laktatwerte erhoben wurden und die zur Laktatinfusion genutzten Konzentrationen deutlich unter der der Ausdauerbelastung lag. Die gleiche Arbeitsgruppe berichtet auch über einen negativen Einfluss einer einmaligen erschöpfenden Radergometerbelastung auf das Arbeitsgedächtnis und beschreibt Zusammenhänge zwischen Blutlaktatwerten und der kognitiven Leistungsfähigkeit (116). Ähnliche Zusammenhänge zeigten die Forscher unlängst auch für eine einmalige intensive Cross-Fit Einheit (117). Ferner wird berichtet, dass Akutbelastungen unterhalb von 4 mmol/l keinen negativen Einfluss auf die Aufmerksamkeit haben. Aufbauend auf diesen Ergebnissen zeigen EEG Untersuchungen der Gruppe nach einer erschöpfenden Belastung, eine vermehrte kortikale Aktivität im primär motorischen Kortex, wohingegen die des suplemtär motorischen Kortex reduziert war (118). Die Autoren schlussfolgern, dass erhöhte Laktatspiegel v. a. den erhöhten Energiebedarf des primär motorischen Kortex nach einer Belastung decken und der supplementäre motorische Kortex und angrenzende Areale zeitweilig unterversorgt sind. Die aufgestellten Hypothesen sind vor dem Hintergrund der methodischen Schwächen der Studien als äußerst vage zu beurteilen und werden durch die Ergebnisse nicht eindeutig unterstützt.

Die oben aufgeführten Befunde legen nahe, dass Laktat einen relevanten Nähr- und Botenstoff für das ZNS darstellt. Um mehr über die tatsächlichen Wirkungen von Laktat auf das ZNS zu lernen, sind zwingend Forschungsansätze notwendig, die Aufschluss über die Quellen des sich im ZNS befindlichen Laktates geben und ferner eine Aussage über dessen lokale Verteilung zulassen.

### 2.3.3 (Anti-) Inflammation

Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass Entzündungsprozesse, insofern diese nicht chronisch werden, eine physiologische und sinnvolle Reaktion unseres Körpers auf externe und interne Stimuli darstellen. Als Beispiele seien an dieser Stelle die Wundheilung und die Immunreaktion auf Pathogene genannt. Entzündungsprozesse stehen im gesunden Organismus mit antientzündlichen Prozessen im Gleichgewicht und werden zum Großteil, aber nicht ausschließlich, durch Immunzellen vermittelt und reguliert.

Die prominentesten Vertreter inflammatorischer und anti-inflammatorischer Botenstoffe sind Zytokine, Akut-Phase-Proteine, Leukotriene und Prostaglandine (119).

Zytokine sind Peptide die vorwiegend von Immunzellen produziert und sezerniert werden und deren Autoregulation, sowie deren Kommunikation mit anderen Immunzellen und Geweben dienen. Heute weiß man, dass Zytokine auch von anderen Geweben, z. B. der Muskulatur (Myokine), dem Fettgewebe (Adipokine) oder dem Endothel produziert werden. Zytokine lassen sich grob untergliedern in: Interferone, Interleukine, Wachstumsfaktoren, Chemokine und Tumor Nekrose Faktoren. Die Effekte von Zytokinen hängen maßgeblich davon ab mit welchen Rezeptoren auf Zielzellen sie interagieren. Darüber hinaus gibt die oben genannte Untergliederung keinen Aufschluss über die Funktion einzelner Zytokine, die in der Regel nicht singular, sondern im Gesamtzusammenhang, bzw. dem Zusammenspiel einzuordnen ist.

Der Einfachheit halber werden im Folgenden nur die Vertreter der Botenstoffe beschrieben, die im Kontext dieser Arbeit von Relevanz sind:

- Der bekannteste Vertreter der Interferone ist das pro-inflammatorische Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Es wird vorwiegend von Natürlichen Killer Zellen und T-Lymphozyten sezerniert und dient der Aktivierung von Natürlichen Killer Zellen und zytotoxischen T-Zellen. IFN- $\gamma$  aktiviert das Immunsystem und hat v. a. antivirale und antitumorale Eigenschaften. (119)
- Als Vertreter der Interleukine (IL-) seien IL-1, IL-6 und IL-10 genannt. IL-1 und IL-6 sind klassische pro-inflammatorische Zytokine, wobei für letztgenanntes auch anti-inflammatorische Eigenschaften beschrieben werden. Beide Interleukine werden vorwiegend von Monozyten/Makrophagen ausgeschüttet und induzieren die Produktion weiterer pro-inflammatorischer Botenstoffe (z. B. die des C Reaktiven

## 2 Stand der Forschung

Proteins (CRP) in der Leber). Darüber hinaus aktivieren sie das Endothel und sorgen somit für eine verstärkte Migration von Immunzellen in das Gewebe. Die Blutkonzentrationen von IL-6 steigen unter akuter körperlicher Belastung deutlich an. Da ein Teil dieses IL-6 von der Muskulatur selbst produziert wird, wird dieses auch als Myokin beschrieben. Ferner kann IL-6 auch aus dem Fettgewebe freigesetzt werden, weshalb es mitunter auch als Adipokin bezeichnet wird. (119)

Das IL-10 wirkt antagonistisch zum IL-1 und IL-6 und hemmt deren Expression. Darüber hinaus vermindert es die Aktivität der Cyclooxygenase (Prostaglandinsynthese) und reduziert die Aktivität von Natürlichen Killer Zellen und zytotoxischen T-Zellen. Es wird vorwiegend von T-Helfer Zellen des Typs 2 und von regulatorischen T-Zellen produziert und inhibiert überschießende Immunantworten. (119)

- Der Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) ist ein pro-inflammatorisches Zytokin. Er wird zum Großteil von Immunzellen, vorwiegend Makrophagen, ausgeschüttet und ist neben dem CRP auch ein Akute-Phase Protein, das u. a. an Fieberreaktionen beteiligt ist. Wenngleich seine unmittelbaren Wirkungen antiviral und antitumoral sind, können chronisch erhöhte Werte auch gegenteilige Effekte haben. (119)
- Der Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ist ein wachstumsregulierender Faktor. Er wird u. a. von regulatorischen T-Zellen sezerniert und entfaltet sein anti-inflammatorische Wirkung über eine Hemmung von T-Helfer Zellen des Typs 1, die ihrerseits pro-inflammatorische Botenstoffe produzieren. Gemeinsam mit dem IL-10 bildet er ein Gegengewicht zu pro-inflammatorischen Zytokinen. (119)
- Als bekanntester Vertreter der Adipokine sei das Leptin genannt, das in der Literatur auch als Gewebshormon beschrieben wird. Leptin reguliert im Zusammenspiel mit Adiponektin maßgeblich das Hungergefühl und den Fettstoffwechsel. Darüber hinaus kann Leptin die Expression von VEGF induzieren und hat somit eine stimulierende Wirkung auf die Angiogenese und Neurogenese. Letztlich gilt das Leptin als Mediator inflammatorischer Prozesse, indem es beispielsweise die Expression von IL-1 und IL-6 steigert. (120,121)
- Das bereits o. g. CRP ist kein Zytokin, sondern eines von vielen Leberproteinen, dass auf einen pro-inflammatorischen Stimulus (z. B. durch IL-6 vermittelt) hin im Rahmen der Akut-Phase Reaktion freigesetzt wird. CRP ist ein klinisch häufig genutzter Entzündungsmarker, der in erster Linie der Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr dient. (122)



## 2 Stand der Forschung

Als ein gewichtiger Risikofaktor für zahlreiche internistische, orthopädische, neurologische und neurodegenerative Erkrankungen werden chronische Entzündungsprozesse gesehen (123). Diese nehmen mit steigendem Lebensalter zu, was mitunter mit epigenetischen Modifikationen bestimmter Gene begründet werden kann (124). Eine altersbedingte Zunahme inflammatorischer Botenstoffe wird auch als „Inflammageing“ bezeichnet. Ferner werden chronische Entzündungszustände direkt vom viszeralen Fettgewebe induziert, die in der Literatur auch mit dem Begriff „Metaflammation“ beschrieben werden (125–127). Eine metabolische Stimulation viszeraler Adipozyten (z. B. durch eine übermäßige Aufnahme von Zucker und Fett) wird von diesen mit der lokalen Ausschüttung pro-inflammatorischer Botenstoffe beantwortet. Dieser inflammatorische Reiz sorgt für eine Polarisierung gewebständiger Makrophagen, die sich daraufhin zu sogenannten M1 Makrophagen differenzieren (128). Diese haben quasi eine Verstärkerfunktion und produzieren weitere entzündliche und chemotaktische Botenstoffe, die in der Folge ein Agglomerat von Immunzellen in das Fettgewebe lockt (128). Die genannten Immunzellen werden aktiviert, zur Produktion von pro-inflammatorischen Botenstoffen stimuliert und können das Fettgewebe aufgrund ihres Migrationspotentials wieder verlassen (129). Durch diesen sogenannten „spill over“ können vom Fettgewebe ausgehende Entzündungsreize systemisch werden (129).

Diese können fast alle Zellen unseres Körpers strukturell und funktionell beeinträchtigen und unter Umständen eine abnormale Entwicklung dergleichen induzieren. So führt beispielsweise eine chronisch entzündliche Umgebung in einigen Zellen zu einer Apotoseinhibition (130). Zellen können so älter werden, als eigentlich vorgesehen. Da in alternden Zellen die Mutationslast steigt und das Genom instabiler wird, ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen. Andere Zellen, z. B. Neuronen und neuronale Stammzellen reagieren auf dauerhaften inflammatorischen Stress mit einer verminderten Mitose- und einer gesteigerten Apotoserate (130). Begründet wird dieser Effekt auch durch eine inflammationsbedingte chronische Abnahme neurotropher Faktoren (131). Diese können sich wiederum negativ auf die Funktionalität z. B. des Hippocampus und der Substantia nigra auswirken und sind direkt mit Alzheimer-, Parkinsonerkrankungen und Depressionen assoziiert. Hinsichtlich der Gedächtniskonsolidierung konnte beispielsweise gezeigt werden, dass chronische Entzündungszustände die Bildung von LTPs im Hippocampus unterdrücken (132).

Ein noch direkterer Zusammenhang ergibt sich für die MS. Hier entstehen in der Regel schubartig inflammatorische Herde im ZNS, die vorwiegend Oligodendrozyten schädigen (133). Die zugrundeliegenden Mechanismen der entzündungsbedingten Schäden scheinen teils

## 2 Stand der Forschung

gewebsspezifisch und vielseitig zu sein. Ein gesteigerter Metabolismus und erhöhter oxidativer Stress werden u. a. als Ursachen vermutet (133–135).

Ferner verändern Inflammationsprozesse die Permeabilität von Membranen und induzieren zahlreiche globale Signalkaskaden, die sich lokal und systemisch auf unterschiedlichste Art und Weise auswirken können. So führen chronische Entzündungszustände zu einer vermehrten Expression von Matrix Metallo Proteinase (MMPs), was u. a. die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Immunzellen und entzündliche Botenstoffe erhöht und somit das ZNS anfällig für externe inflammatorische Stressoren macht (136). Darüber hinaus können MMPs auch den Abbau neurotropher Faktoren initiieren (136). Als weiteres Beispiel sei hier auf den Tryptophanmetabolismus hingewiesen (s. u.). Akute und chronische Entzündungszustände induzieren Enzyme, die den Abbau des Tryptophans über den sogenannten Kynureninpfad fördern. Eine gesteigerte Aktivität dieses Abbaupfad ist mit zahlreichen Krankheitsbildern assoziiert (Krebs, MS, Alzheimer, Depressionen, etc.) (137–140).

Neben den o. g. Erkrankungen selbst, sind auch Nebenwirkungen und Begleitsymptome, wie das Fatigue Syndrom oder das „Chemobrain“ direkt mit erhöhten Entzündungswerten assoziiert (15).

Heute weiß man, dass eine chronisch unterschwellige Entzündung durch verschiedenste Faktoren beeinflusst wird. Akute und chronische Ausdauertrainingsreize können sich direkt und indirekt auf den Inflammationsstaus auswirken.

Akuten Belastungsreizen werden zunächst kurzfristige pro-inflammatorische Eigenschaften zugesprochen (141). Je länger und intensiver eine akute Ausdauer- oder Krafttrainingseinheit ist, desto stärker steigt die Konzentration pro-inflammatorischer Botenstoffe (z. B. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) während und nach der Belastung im Blut an (142). Zu begründen ist dieser Anstieg u. a. mit Mikroläsionen die im Gewebe während der Belastung entstehen. Der potente, kurzfristige, sportinduzierte Entzündungsreiz wird anschließend durch eine mittelfristige Ausschüttung anti-inflammatorischer Botenstoffe (IL-10 und lösliche TNF- $\alpha$  Rezeptoren) ausgeglichen (142).

Längerfristigen Trainingsinterventionen haben vorwiegend anti-inflammatorische Eigenschaften. Zahlreiche Trainingsstudien mit klinischen und nicht-klinischen Populationen belegen eine Reduktion der Ruhewerte pro-inflammatorischer Botenstoffe (CRP, IL-6, etc.) (122,143). Diesem anti-entzündlichen Langzeiteffekt von Ausdauer- und Krafttrainingsinterventionen werden positive, und klinisch relevante Eigenschaften zugesprochen (s.o.). Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass diese Effekte eine direkte und eine indirekte Komponente haben.

## 2 Stand der Forschung

Die direkte Komponente stellt ein Zusammenspiel aus akuten und chronischen Effekten dar. Wie bereits oben beschrieben induziert eine Akutbelastung zunächst ein inflammatorisches Milieu. Insofern diese Inflammationsspitzen regelmäßig induziert werden, reagiert der Organismus mit einer Erhöhung seiner antientzündlichen Kapazität. Auf zellulärer Ebene lässt sich diese durch eine erhöhte Anzahl sogenannter regulatorischer T-Zellen begründen. Diese sind ihrerseits der Hauptproduzent anti-inflammatorischer Zytokine (IL-10, TGF- $\beta$ ). Aktuelle Arbeiten belegen, dass die Anzahl und Funktion regulatorischer T-Zellen direkt mit der Ausdauerleistungsfähigkeit assoziiert ist (144). Mechanistisch könnte die gesteigerte Anzahl regulatorischer T-Zellen u. a. durch regelmäßige Veränderungen des Tryptophanmetabolismus induziert werden. Im Detail aktiviert ein Entzündungsreiz den Abbau von Tryptophan zu Kynurenin (s. 2.3.4). Kynurenin ist ein stark immunmodulatorischer Botenstoff, der u. a. die Differenzierung regulatorischer T-Zellen begünstigt (145).

Letztlich konnte auch belegt werden, dass Ausdauertraining einer altersabhängigen Entzündung auf epigenetischer Ebene entgegenwirken kann. Nakajima und Kollegen (124) konnten zeigen, dass ein sechsmonatiges Ausdauertraining zu einer Demethylierung im Promoter des ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) Gens führt und somit ein Ablesen des entzündungsfördernden Transkriptionsfaktors inhibiert. Die indirekte Komponente sportbedingter anti-inflammatorischer Eigenschaften kann mit einer Reduktion der entzündungsfördernden viszeralen Fettmasse begründet werden (124).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass v.a. regelmäßige (pro-inflammatorische) Ausdauertrainingsreize das Potential haben langfristig ein anti-inflammatorisches Milieu zu generieren. Diesem anti-entzündlichen Effekt von „Sport und Bewegung“ wird letztlich ein präventiver Effekt hinsichtlich der Entstehung, der Symptomatik und dem Progress zahlreicher chronischer (neurodegenerativer) Erkrankungen zugesprochen. Erwähnenswert ist, dass über die vielseitigen Konsequenzen von Entzündungszuständen auf molekularer Ebene im Kontext von Bewegung noch verhältnismäßig wenig bekannt ist.

### 2.3.4 Tryptophanmetabolite

Der Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan ist aktuell wieder vermehrt in den Fokus der Wissenschaft geraten. Grund dafür ist in erster Linie, dass eine ganze Reihe von Studien zeigen konnte, dass der Tryptophanmetabolismus bei zahlreichen internistischen und neurologischen Erkrankungen spezifische Veränderungen aufweist. Neben dem seit langer Zeit bekannten Zusammenhang zwischen Störungen in der Serotoninproduktion und psychologisch-

## 2 Stand der Forschung

und psychiatrischen Erkrankungen, haben v. a. Untersuchungen eines alternativen Stoffwechselweges, dem sogenannten Kynurenin-Pfad, mechanistisch und klinisch relevante Ergebnisse hervorgebracht.

### 2.3.4.1 Serotonin

Der bekannteste Metabolit des Tryptophanstoffwechsels ist das Serotonin, das sowohl als Neurotransmitter als auch als Gewebshormon wichtige Aufgaben im menschlichen Organismus übernimmt und zum dem, für den zirkadianen Rhythmus relevanten, Melatonin verstoffwechselt werden kann (146). Mit Blick auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind zunächst zentralnervöse Veränderungen des Serotoninspiegels und dessen diversen Rezeptoren von Relevanz. Im ZNS wird Serotonin in serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne synthetisiert, die sich über den gesamten Hirnstamm erstrecken (146). Besonders gut untersucht sind Veränderungen des Serotoninspiegels im Zusammenhang mit Depressionserkrankungen und Angststörungen, bei welchen eine verminderte zentrale Serotoninverfügbarkeit beschrieben wird (146). Serotonin selbst kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (von der Peripherie ins ZNS). Daher gilt die Gabe selektiver Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (engl. SSRI), die die zentrale Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen, als eine relevante Therapiemaßnahme. Je nach Schweregrad und Art der Depression sprechen 25-75% der Patienten auf diese Medikamentenklasse an (147). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Gabe von SSRIs zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen induzieren kann. Ein gesteigerter Antrieb führt beispielsweise zu einem signifikanten Anstieg des Suizidrisikos (148). Neben dem Einsatz von SSRIs wurde in zahlreichen klinischen Studien auch die Gabe von ZNS gängigen Serotoninvorstufen (Tryptophan selbst oder 5-Hydroxy-L-Tryptophan) getestet, wobei sich die Datenlage bzgl. der klinischen Relevanz heterogen darstellt (149).

Interessanterweise stellt sich die Wirkung der SSRI mit einer zwei- bis sechs-wöchigen Verzögerung ein. Diese wird zum einen durch eine Negativfeedbackschleife begründet, in welcher die medikamentös erhöhten Serotoninspiegel zunächst eine Hemmung der Serotoninproduktion in den entsprechenden Neuronen provozieren (147). Dabei reagieren bestimmte Serotoninautorezeptoren ( $5HT_{1A}$ ) auf das medikamentös induzierte Überangebot erst verzögert mit einer reduzierten Sensitivität und Expression (147). Ferner nimmt die Expression von  $5HT_{2A}$  Rezeptoren erst zeitverzögert ab (147). Eine andere Begründung beruht auf der Tatsache, dass bei Depressionen u. a. die Hippocampusformation und andere Hirnareale, die sowohl in emotionale als auch in kognitive Prozesse involviert sind,

## 2 Stand der Forschung

pathologische Veränderungen (Volumenabnahme) aufweisen (147). Aus Tierstudien ist bekannt, dass bei experimentell induzierten Angststörungen, die als typische Depressionsmodelle genutzt werden, die Neurogenese drastisch eingeschränkt ist (150).

Dem Serotonin werden auch neurotrophe Eigenschaften zugesprochen (151). Da die adulte Neurogenese von der Proliferation neuronaler Stammzellen bis zur funktionellen Integration neuer Neurone einige Wochen in Anspruch nimmt (152), werden auch hier verzögerte Effekte der SSRIs erwartet.

Bewegungsinterventionen gelten seit geraumer Zeit als vielversprechender supportiver Therapieansatz bei Menschen, die an Depressionen leiden. Inwieweit positive Effekte von Bewegungsinterventionen auf eine Erhöhung zentraler Serotoninkonzentrationen zurückzuführen sind, ist weitestgehend unklar. Aus Humanstudien ist lediglich bekannt, dass es positive Korrelationen zwischen peripheren (Plasma- und Serum) Serotoninspiegeln und denen im Liquor gibt (153). Eigene Arbeiten konnten zeigen, dass akute Ausdauerbelastungen mit steigender Intensität zu einem peripheren Anstieg des Serotoninspiegels führen (154). Inwieweit und ob sich der o. g. Zusammenhang durch eine akute Belastung oder eine Trainingsintervention beim Menschen verändert ist unklar. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen allerdings darauf hin, dass sowohl akute Kraft- und Ausdauerbelastungen, als auch mehrwöchige Ausdauertrainingsinterventionen das Potential haben den Serotoninspiegel regional, z. B. im Hippocampus zu steigern (155–157). Eine medikamentöse Serotoninblockade schränkt dabei das Potential der belastungsinduzierten Neurogenese erheblich ein (158).

Ein diskutierter Mechanismus, über den akute Belastungen tatsächlich die zentrale Serotoninproduktion steigern könnten, ist eine Erhöhung der Tryptophanverfügbarkeit. Akute Belastungsstimuli können über die Lipolyse freie Fettsäuren mobilisieren, die im Blut mit einer hohen Affinität an Albumin binden und somit Tryptophan von seinem Transportprotein verdrängen (159). Darüber hinaus konkurriert Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke mit anderen verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) um spezifische Transportproteine. Da die genannten Aminosäuren unter körperlicher Betätigung vermehrt für den muskulären Stoffwechsel und die Proteinbiosynthese in die Muskulatur aufgenommen werden müssen, könnte mehr Tryptophan ins ZNS gelangen (160). Neben einem erhöhten zentralen Tryptophanangebot während und nach körperlichen Belastungen (v. a. Ausdauer), wird auch eine Aktivierung und Induzierung bestimmter Enzyme des Serotoninstoffwechsels als Ursache für eine Erhöhung zentraler Serotoninspiegel vermutet. So wurde beispielsweise gezeigt, dass ein Laufbandtraining die Expression der Tryptophanhydroxylase, dem Schlüsselenzym bei der Serotoninsynthese, in serotonergen Neuronen bei Ratten erhöht (161).

## 2 Stand der Forschung

Neben dem Einfluss akuter und chronischer Belastungsreize auf die Serotoninsynthese, scheinen diese sich auch auf die diversen Serotoninrezeptoren auszuwirken. Am besten beschrieben sind Effekte von Ausdauertraining auf die 5-HT<sub>1B</sub> Autorezeptoren, die bei einer serotinerger Stimulation die Serotoninausschüttung reduzieren (negativ Feedback) (162,163). Nach moderaten Ausdauerbelastungen konnte eine regionale Desensibilisierung dieser Rezeptoren bei Ratten beobachtet werden, wohingegen intensive Ausdauerbelastungen eine komplette Desensibilisierung zur Folge hatte (163). Als Konsequenz der Desensibilisierung werden erhöhte Serotoninspiegel im synaptischen Spalt beschrieben (163). Ein mehrwöchiges Ausdauertraining führte zusätzlich zu einer reduzierten Expression dieser Rezeptoren im frontalen Kortex und dem Cerebellum, wohingegen keine Änderungen im Hippocampus zu beobachten waren (163). Kondo et al. (164) konnten darüber hinaus zeigen, dass eine belastungsbedingte Neurogenese im Hippocampus durch einen knock-down von 5-HT<sub>3A</sub> Rezeptoren bei Mäusen ausblieb. Ferner berichten mehrere Studien, dass die Expression und Membrandichte postsynaptischer erregender 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren im Hippocampus durch ein Ausdauertraining bei Nagern erhöht wird und mit einer Reduktion von Angst-/Stress-Symptomen einhergeht (155,165).

Durch die stark eingeschränkte Zugänglichkeit des ZNS sind Studien zum Einfluss verschiedener Belastungsparadigmen auf die Serotoninrezeptorexpression und deren Verteilung praktisch nicht vorhanden. Vor diesem Hintergrund untersuchten Weicker und Strüder (160) den Einfluss akuter Ausdauerbelastungen, sowie Ausdauertrainingseffekte auf Serotoninrezeptoren und deren Eigenschaften an Thrombozyten. Begründet wurde dieses Modell durch gewisse Gemeinsamkeiten zwischen Thrombozyten und Neuronen hinsichtlich ihrer Serotonintransporter und 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoreigenschaften. Im Rahmen dieser Untersuchung führte eine vergleichsweise lange (5h) Fahrradergometerbelastung zu einer verminderten Membrandichte von 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren. Langfristige Trainingseffekte hinsichtlich der Rezeptordichte an Thrombozyten zu untersuchen erscheint problematisch, da Thrombozyten aufgrund ihrer geringen Lebensdauer (8-12 Tage) und ihrer sehr eingeschränkten Fähigkeit zur Proteinsynthese und fehlenden Fähigkeit zur Genexpression (kein Nukleus) nur bedingt adaptionsfähig sind (166). Entsprechende Veränderungen müssten somit zumindest hinsichtlich der Genexpression in Megakaryozyten dargestellt werden, da reife Thrombozyten nur als indirektes Korrelat dienen können. Weicker und Strüder (167) zeigen eine solche indirekte Anpassung nach einem drei- bzw. vier-wöchigen Ausdauertraining. Ein moderates Ausdauertraining führt demnach zu einer vermehrten 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptordichte auf

## 2 Stand der Forschung

Thrombozyten, wohingegen für ein intensives Ausdauertraining ein gegenteiliger Effekt beschrieben wird.

### 2.3.4.2 Kynurenin-Pfad

Der Kynurenin-Pfad beschreibt einen zur Serotoninproduktion alternativen Stoffwechselweg des Tryptophans. Ca. 90% des verfügbaren Tryptophans werden auf diesem Weg metabolisiert (168,169). Ausgangspunkt für den Kynurenin-Pfad stellen Isoenzyme dar, die Tryptophan zu Kynurenin umwandeln. Grundsätzlich findet ein permanenter Abbau von Tryptophan zu Kynurenin statt, was v.a. durch die leberspezifische Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) vermittelt wird (169). Bedingt durch inflammatorische Stimuli kann allerdings in fast allen Gewebs- und Zelltypen die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) gebildet werden, was letztlich eine lokale und/oder systemische Erhöhung der Kynureninspiegel zur Folge hat (170). Kynurenin selbst wirkt stark immun- und neuro-modulatorisch. Zum einen kann es die körpereigene Tumorabwehr durch eine Hemmung tumorkompetitiver Lymphozyten sowie eine vermehrte Bildung immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen beeinträchtigen und zum anderen kann es im ZNS als NMDA Rezeptorantagonist wirken (145,171–173).

Kynurenin kann in der Folge über zwei konkurrierende Enzyme weiterverarbeitet werden. Die Kynureninaminotransferase (KAT) wandelt Kynurenin direkt in Kynureninsäure um. Alternativ kann Kynurenin über einen Zwischenschritt durch die Kynurenine Monooxygenase (KMO) in die stark neurotoxische Quinolinsäure überführt werden, die ihrerseits integraler Bestandteil des für die oxidative Energiegewinnung hochrelevanten Nikotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>) ist (174).

Der Kynurenin-Pfad geriet binnen der letzten zehn Jahre vermehrt in den Fokus klinischer Forschung, da zahlreiche Studien belegen konnten, dass dieser bei einer ganzen Reihe von internistischen und neurologischen, bzw. neurodegenerativen Erkrankungen dereguliert ist (175). Nicht nur in der Onkologie gelten sogenannte TDO- und IDO-Inhibitoren als eine neue vielversprechende Möglichkeit der Immuntherapie (176,177). Erhöhte Kynureninspiegel sind bei einigen Krebserkrankungen direkt mit einer schlechten Prognose assoziiert (178). Bei Depressionen, der MS und Alzheimer sind vor allem die neurotoxischen Komponenten des Kynurenin-Pfades auffällig verändert und gelten als potentielles Therapietarget (176,177,179). Da bewegungstherapeutische Ansätze bei allen genannten Erkrankungen als relevante Supportivmaßnahme anerkannt sind (180–182), stellt sich die Frage, ob und wie akute Belastungsreize und Trainingsinterventionen sich über eine Veränderung des Kynurenin-Pfades auswirken können. Ein tieferes mechanistisches Verständnis könnte hier entscheidend

## 2 Stand der Forschung

dazu beitragen gezieltere Bewegungsempfehlungen für die genannten Patientenkollektive zu entwickeln.

Vor dem Hintergrund das dieIDO maßgeblich durch inflammatorische Zytokine aktiviert wird (170), kann ein erster theoretischer Ansatz über die (anti-) inflammatorische Wirkung von akuten Kraft- und Ausdauerreizen bzw. Trainingsinterventionen gebildet werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass akute Kraft- und Ausdauerbelastungen zu erhöhten Cortisolspiegeln führen (183–185). Neben dem Tryptophan selbst gilt Cortisol als ein wichtiger Faktor, der die Synthese der leberspezifischen TDO bewirkt (186).

Eigene vorarbeiten mit Gesunden, MS- und Tumorpatienten weisen darauf hin, dass v.a. durch akute Ausdauerbelastungen die Kynurenin/Tryptophan Ratio kurzfristig zunimmt (187). Ein mehrwöchiges Krafttraining konnte im Gegensatz dazu pathologisch erhöhte Kynureninspiegel bei Brustkrebspatientinnen senken und die Ratio reduzieren (187). Die kurzfristigen, belastungsinduzierten Kynureninanstiege und die chronische Reduktion könnten klinisch relevant sein. Zum einen könnte der unter 2.3.3 beschriebene Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der erhöhten Anzahl zirkulierender anti-inflammatorischer regulatorischer T-Zellen durch wiederkehrende kurzfristig erhöhte Kynureninspiegel begründet werden. Zum anderen könnte der langfristig anti-inflammatorische Effekt regelmäßiger Trainingsreize die systemische IDO Aktivität reduzieren.

Eine systemische Reduktion des Kynureninspiegels ist abgesehen von dessen immunmodulatorischen Eigenschaften auch für das ZNS von großer Bedeutung. Kynurenin selbst ist Blut-Hirn-Schranken gängig und kann, wie oben beschrieben, im ZNS in die hochgradig neurotoxische Quinolinsäure überführt werden (174). Somit könnten Trainingsinterventionen dabei helfen, diesem Pathomechanismus entgegenzuwirken. Bis auf zwei Untersuchungen an Patienten mit Depressionen, die keine Effekte zeigte, liegen allerdings kaum Daten aus klinischen Studien vor (188,189). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass der potentielle Benefit von Trainingsreizen ggf. nur dann wirksam werden kann, wenn dieser adäquat gesetzt wird und auch eine Dysregulation vorliegt. Dies müsste vor allem bei heterogenen Krankheitsbildern wie der Depression im Vorfeld getestet werden, um zuverlässige Aussagen treffen zu können. Eine detaillierte Darstellung der Studienlage befindet sich unter 3.0.

Neben der „(anti-) inflammationsbedingten“ Beeinflussung der IDO Aktivität, bieten Belastungsreize noch einen zweiten Ansatzpunkt am Kynurenin-Pfad, der v. a. für neurologische und neurodegenerative Erkrankungen relevant ist. Agudelo und Kollegen (190) konnten in einem Mausmodell nachweisen, dass ein mehrwöchiges Ausdauertraining in der



## 2 Stand der Forschung

Skelettmuskulatur zu einer erhöhten PGC1- $\alpha$  induzierten Genexpression bestimmter KATs führt. Als Konsequenz der erhöhten KAT Synthese wird in der Peripherie vermehrt Kynurenin in Kynureninsäure umgesetzt. Im Gegensatz zum Kynurenin ist die Kynureninsäure nicht Blut-Hirnschranken gängig, wodurch weniger Kynurenin ins ZNS gelangt (191). Tiere, die chronischem Stress (als Depressionsmodell) ausgesetzt wurden und nicht trainierten, wiesen im Gegensatz zu trainierten Tieren im Hippocampus erhöhte Entzündungswerte, erniedrigte BDNF Werte, ein reduziertes Hippocampusvolumen und eine beeinträchtigte kognitive Leistungsfähigkeit auf. Der Effekt der Ausdauerbelastung konnte durch eine experimentell induzierte Überexpression des o. g. Transkriptionsfaktors PGC1- $\alpha$  simuliert werden (192). Auch im humanen Muskel konnten ähnliche Zusammenhänge beschrieben werden (siehe 3.0). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Kynurenin-Pfad an mehreren Stellen (IDO, TDO KAT) durch akute und chronische Belastungsreize beeinflusst werden kann und v. a. hinsichtlich inflammationsvermittelter Erkrankungen einen wichtigen mechanistischen Ansatzpunkt zum Verständnis des positiven Einflusses körperlicher Aktivität bildet.

### 2.4 Limitationen

Wenngleich das gesamte Forschungsfeld „körperliche Aktivität, Fitness und kognitive Leistungsfähigkeit“ aufgrund seines multidisziplinären Charakters sehr komplex ist, fällt bei genauer Sichtung der bisherigen Literatur auf, dass teils eklatante methodische Limitationen bestehen.

So ist zunächst auffällig, dass grundlegende wissenschaftliche Fragestellungen für die Studienkonzeption unzureichend geklärt sind und Gütekriterien nur partiell oder gar nicht erfüllt werden. Als Beispiel sei an dieser Stelle zunächst die Wahl von adäquaten Kontrollgruppen genannt. Sowohl in randomisierten kontrollierten „Akut-“ als auch „Trainingsstudien“ werden häufig passive Kontrollgruppen genutzt. Ein solches Studiendesign gibt unter Umständen einen Aufschluss über bio-physiologische Effekte körperlicher Aktivität. Hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit ist allerdings zu berücksichtigen, dass je nach Gruppenzugehörigkeit unterschiedlichste Erwartungseffekte bei den Probanden bestehen können. Inwiefern hier Placebo-Effekte die Testergebnisse beeinflussen können, ist weitestgehend ungeklärt. Lindheimer et al. (193) beschreiben zumindest für psychologische Endpunkte, dass ca. 50% der beobachteten Effekte plazebo-basiert sind. In diesem Kontext wird häufig auch missachtet, dass psycho-soziale Aspekte (z. B. soziale Interaktion mit dem Trainer, Therapeuten oder Testleiter, Motivation, etc.) unter Umständen die kognitive Leistungsfähigkeit verändern können (194). Ein Hauptgrund für diesen Umstand stellt mit Sicherheit der erhebliche Mehraufwand (zeitlich, finanziell) dar, der durch aktive Kontrollgruppen, v. a. bei längeren Interventionsstudien entsteht. Eine Reihe von „Akutstudien“ nutzte auch aktive Kontrollgruppen, die beispielsweise lesen, fernsehen oder sogar Kognitionstests unterzogen wurden. Abgesehen von den oben genannten Erwartungseffekten, kann zumindest vermutet werden, dass die genannten Tätigkeiten eine kognitive Ermüdung herbeiführen und somit als Kontrollgruppenparadigmen fragwürdig sind. Bei einer genaueren Betrachtung von Metaanalysen und Originalarbeiten fällt auf, dass die Stichproben der durchgeführten Studien teilweise sehr klein sind. Chang et al. (22) beschreiben in einer häufig zitierten Metaanalyse, die schwache positive Effekte akuter körperlicher Belastung auf die kognitive Leistungsfähigkeit Gesunder darstellt, dass 2072 Probanden aus 79 Studien in die quantitative Auswertung eingegangen sind. Die durchschnittliche Probandenzahl pro Studie liegt somit bei  $n=26$ . Bei dem in Summe schwach positiven ermitteltem Gesamteffekt von akuter körperlicher Belastung auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Untersuchungen deutlich unterpower ist. Im Detail werden

## 2 Stand der Forschung

in den für die Metaanalyse herangezogenen Studien für die Fallzahlkalkulation Effektstärken aus alten, kleinen Untersuchungen übernommen, die teilweise gänzlich unterschiedliche kognitive Domänen getestet haben. Ferner stellt sich die Frage nach einem „Publication Bias“. Kleine Studien, die keine signifikanten Unterschiede berichten konnten, sind mit Sicherheit ungleich schwerer zu publizieren. In den beschriebenen Metaanalysen werden häufig verschiedenste Probandenkollektive hinsichtlich ihres Alters und ihrer Erkrankungen zusammengefasst. Dies könnte zu einer Verwässerung der Ergebnisse führen, da sich die Neuroplastizität und die damit in Verbindung stehende kognitive Leistungsfähigkeit je nach Lebensphase und Gesundheitsstatus erheblich verändern können.

Neben den oben genannten grundsätzlichen Limitationen der Studiendesigns ist die Aussagekraft einiger Studien durch die Art und Weise der kognitiven Testungen eingeschränkt. Ergebnisse nicht-kontrollierter Längsschnittstudien sind nur schwierig interpretierbar, da bei dem wiederholten Einsatz von Kognitionstests ohne adäquate Habitationsphase Lerneffekte, v. a. während der ersten drei Sequenzen auftreten. Diese Lerneffekte sind auch durch den Einsatz von Parallelversionen nicht zu verhindern (195).

In der Regel wird bei den o. g. Studien auf etablierte kognitive Testverfahren zurückgegriffen. Ein großer Vorteil der Nutzung dieser etablierten Einzeltestungen oder Testbatterien ist, dass meist große Referenzstichproben zugrunde liegen. Ein Nachteil ist, dass viele kognitive Testverfahren zur Ermittlung klinisch relevanter kognitiver Defizite entwickelt wurden und somit ggf. eine zu niedrige Auflösung haben (unzureichend diskriminieren). Daher ist es möglich, dass diese Testverfahren nicht ausreichen um Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach akuten oder chronischen Bewegungsinterventionen bei Gesunden zu detektieren. Längere Testbatterien können zur Folge haben das potentielle Benefits, z. B. durch akute Belastungen nur bei einem Teil der Testbatterie zum Tragen kommen. Daraus resultiert die Frage nach einer angemessenen Randomisierung innerhalb der Testbatterien.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können kognitive Prozesse durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden. Vor diesem Hintergrund sollte in Kognitionsstudien für potentielle Einflussfaktoren (sozialer Status, Bildungsgrad, Erkrankungen, Medikation, Schlaf, etc.) kontrolliert werden. Dies gilt insbesondere für Interventionsstudien mit klinischen Populationen, die zahlreiche Symptome und Nebenwirkungen aufweisen können, die sich letztlich auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken.

Auch hinsichtlich bio-physiologischer Effekte körperlicher Aktivität auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist die Aussagekraft vieler Studien eingeschränkt. Invasive Messverfahren am humanen ZNS (z. B. Liquorentnahmen) sind nur bei wenigen klinischen Populationen

## 2 Stand der Forschung

durchführbar. Messungen von Blutparametern anhand der zerebralen bzw. kranialen arterio-venösen Differenz sind zwar prinzipiell möglich, werden aber aufgrund der hohen Belastung für die Probanden äußerst selten durchgeführt und sind in größeren klinischen Studien nicht praktikabel. Obwohl eine große Anzahl peripherer Blutparameter direkt mit deren Liquorkonzentration korreliert, geben solche Befunde Keinerlei Aufschluss über lokale Unterschiede innerhalb des ZNS. Eine sinnvolle Ergänzung stellen daher andere neurophysiologische Messverfahren wie die Nah-Infrarot Spektroskopie, die Elektroenzephalographie oder die (funktionelle) Magnetresonanztomographie dar.

Letztlich bleiben für einige mechanistische Fragestellungen Tiermodelle das letzte Mittel der Wahl. Wenngleich diese Modelle dabei helfen essentielle Forschungsfragen in den Neurowissenschaften zu beantworten, bleibt anzumerken, dass deren Übertragbarkeit v. a. hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit verhältnismäßig gering ist. Neben den neuroanatomischen Unterschieden zwischen Tier und Mensch (v. a. hinsichtlich des Frontalhirns) bleibt anzumerken, dass v. a. das Erforschen von Alterserkrankungen problematisch ist, da diese sich bei den Tieren auf natürliche Weise kaum bilden.

### **3 EIGENES FORSCHUNGSFELD**

Mein eigenes Forschungsfeld beschäftigt sich mit dem Einfluss verschiedener Ausdauer- und Krafttrainingsreize auf biologische Faktoren, die im Verdacht stehen die Funktionalität des ZNS, insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit kurz- und langfristig zu verändern. Bezüglich der unter 2.4 genannten Limitationen besteht auch ein Anliegen darin, die methodische Qualität von Studien, die den Einfluss verschiedener Belastungsparadigmen auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersuchen, zu verbessern. Im Folgenden finden sich Zusammenfassungen eigener ausgewählter Forschungsarbeiten zu den o. g. Themenfeldern. Die wichtigsten Ergebnisdarstellungen aus den jeweiligen Publikationen sind jeweils unter den Zusammenfassungen abgebildet.

### 3.1 Methodische Aspekte

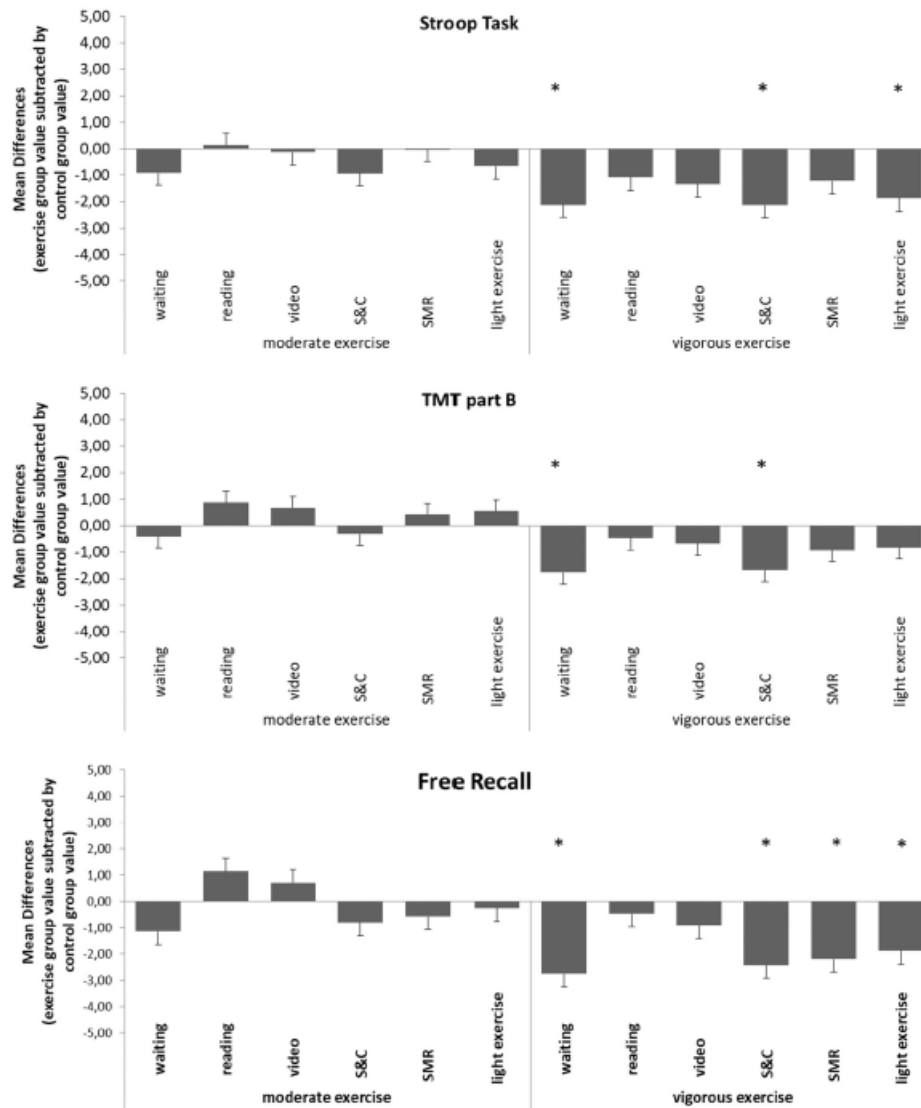
Oberste M, Hartig P, Bloch W, Elsner B, Predel HG, Ernst B, **Zimmer P**. Control group paradigms in studies investigating acute effects of exercise on cognitive performance – An experiment on expectation-driven placebo effects. *Frontiers of Human Neuroscience* 2017. 11:600. IF: 2,871

Zahlreiche Studien beschreiben einen positiven Einfluss akuter Ausdauerbelastungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit, die häufig mit belastungsinduzierten physiologischen Adaptationsprozessen begründet werden. Trotzdem sind auch erwartungsbedingte Placebo-Effekte nicht auszuschließen. Ziel dieser Untersuchung war es die Erwartungseffekte hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit verschiedenen, häufig eingesetzter Kontrollgruppenparadigmen im Vergleich zu aeroben Ausdauerbelastungen zu vergleichen.

247 junge, gesunde Erwachsene wurden in eine von acht Gruppen randomisiert, die sich jeweils ein Video einer moderaten oder intensiven Ausdauerbelastung, bzw. eines anderen Kontrollgruppenparadigmas (Warten, Lesen, Video schauen, Stretching, Myofasziales Training, sehr leichtes Ausdauertraining) anschauen mussten. Danach wurden allen Probanden die in Akutstudien am häufigsten genutzten Kognitionstests vorgestellt (Stroop Test, Trail Making Test, Free Recall Test). Anschließend wurden die Probanden gebeten einzuschätzen wie sich die zu Beginn betrachtete Intervention auf die Testleistung auswirkt.

Mit Blick auf die Erwartungseffekte konnten keine Unterschiede zwischen einer moderaten Ausdauerbelastung und den Kontrollgruppenparadigmen festgestellt werden. Für intensive Ausdauerbelastungen war die Erwartungshaltung im Vergleich zum „Warten“ und zum „Stretching“ für alle kognitiven Testverfahren signifikant reduziert. Für den Free Recall und den Stroop Test wurde ferner eine schlechtere Testleistung im Vergleich intensive vs. leichte Ausdauerbelastung erwartet. Darüber hinaus wurde bei dem Vergleich zwischen intensiver Ausdauerbelastung und dem myofaszialen Training für den Free Recall Test eine schlechtere Testleistung nach der Ausdauerbelastung erwartet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass erwartungsbezogene Placebo-Effekte keine Erklärung für eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit nach moderaten und intensiven Ausdauerbelastungen sind. Die niedrigeren Erwartungseffekte nach intensiven Ausdauerbelastungen sprechen sogar für einen potentiell größeren Effekt. Limitiert wird die Aussage dieser Studie durch das homogene, junge Probandenkollektiv und die kleine Auswahl an kognitiven Testverfahren.

### 3 Eigenes Forschungsfeld



**Abbildung 1. Unterschiede der Erwartungen der kognitiven Leistungssteigerung durch Ausdauerbelastungen bei moderater/ hoher Intensität gegenüber verschiedenen Kontrollparadigmen (Mittelwerte).** Die Erwartung der Kontrollgruppe (Mittelwerte) ist von der Erwartung bei akuter moderater/ hoher Intensität (Mittelwerte) subtrahiert. Positive/ negative Unterschiede deuten auf höhere/ niedrigere Erwartungen für eine kognitive Leistungssteigerung bei der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe hin. (S&C, beaufsichtigte Durchführung von Dehnübungen, myofaszialer Mobilisation und Koordinationsübungen; SMR, beaufsichtigte Durchführung myofaszialer Mobilisation; TMT, Trail Making Test; \*p < 0,05).

### 3 Eigenes Forschungsfeld

Oberste M, Bloch W, Hübner ST, **Zimmer P**. Do reported effects of acute aerobic exercise on subsequent higher cognitive performances remain if tested against an instructed self-myofascial release training control group? A randomized controlled trial. PLoS One 2016. 11(12):e0167818. IF: 3,54

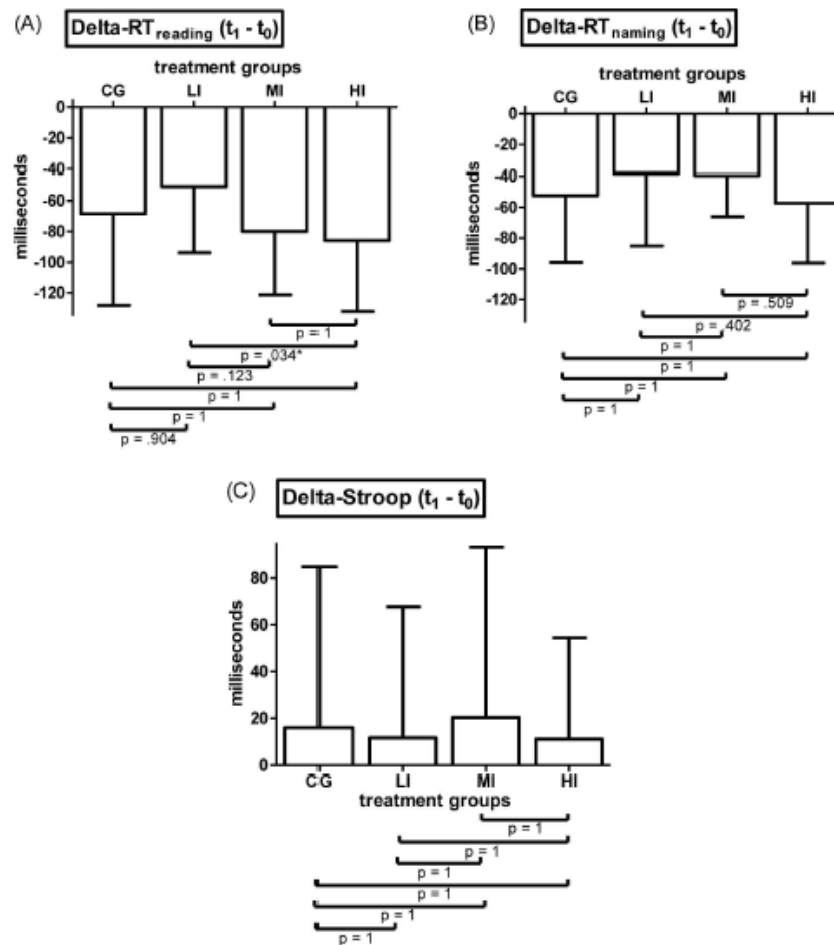
Vor dem Hintergrund methodischer Limitationen bzgl. Stichprobengröße und Kontrollgruppenparadigmen, war das Ziel dieser randomisierten kontrollierten Studie den Einfluss verschiedener akuter Ausdauerbelastungsintensitäten auf die Testleistung in häufig eingesetzten kognitiven Testverfahren bei jungen gesunden Erwachsenen zu überprüfen.

121 Probanden wurden in eine der folgenden vier Gruppen randomisiert: Kontrollgruppe (myofasziales Training), leichte (45-50% HF<sub>max</sub>), moderate (65-70% HF<sub>max</sub>), intensive (85-90%) Ausdauerbelastung. Alle Gruppen trainierten für 35 Minuten. Unmittelbar vor und nach den o. g. Interventionen wurden ein Stroop-, ein Trail Making- und ein Free-Recall Test in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den drei Interventionsgruppen. Die Befunde dieser bislang größten Studie zum Thema „Akutbelastung und kognitive Leistungsfähigkeit bei jungen Gesunden“ werfen weitere Zweifel auf, inwieweit das untersuchte Probandenkollektiv von akuten Ausdauerbelastung hinsichtlich der kognitiven Leistung profitiert. Diese Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf andere Populationen (z. B. Ältere Menschen oder Menschen mit kognitiven Defiziten) übertragbar. Darüber hinaus ist fraglich ob die eingesetzten Testverfahren geeignet sind um auch kleine Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit zu detektieren. Wenngleich vor den Testungen eine standardisierte, kurze Habituationsphase stattgefunden hat, sind Lerneffekte nicht auszuschließen, die letztlich potentielle Belastungseinflüsse verwässern könnten.

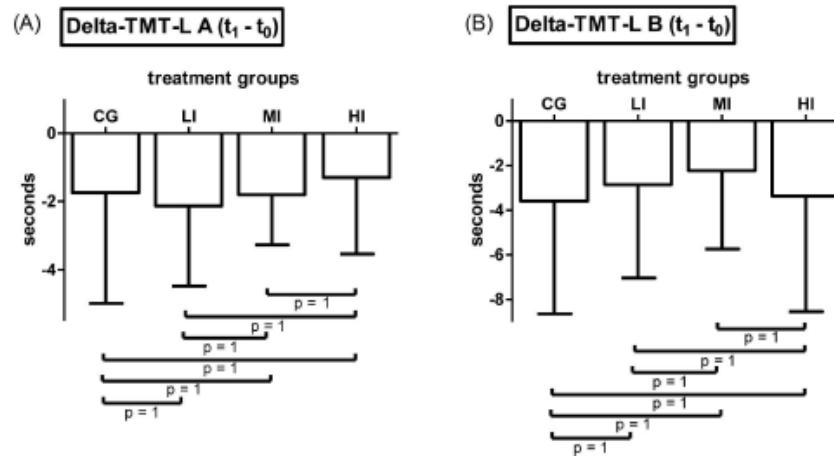


### 3 Eigenes Forschungsfeld



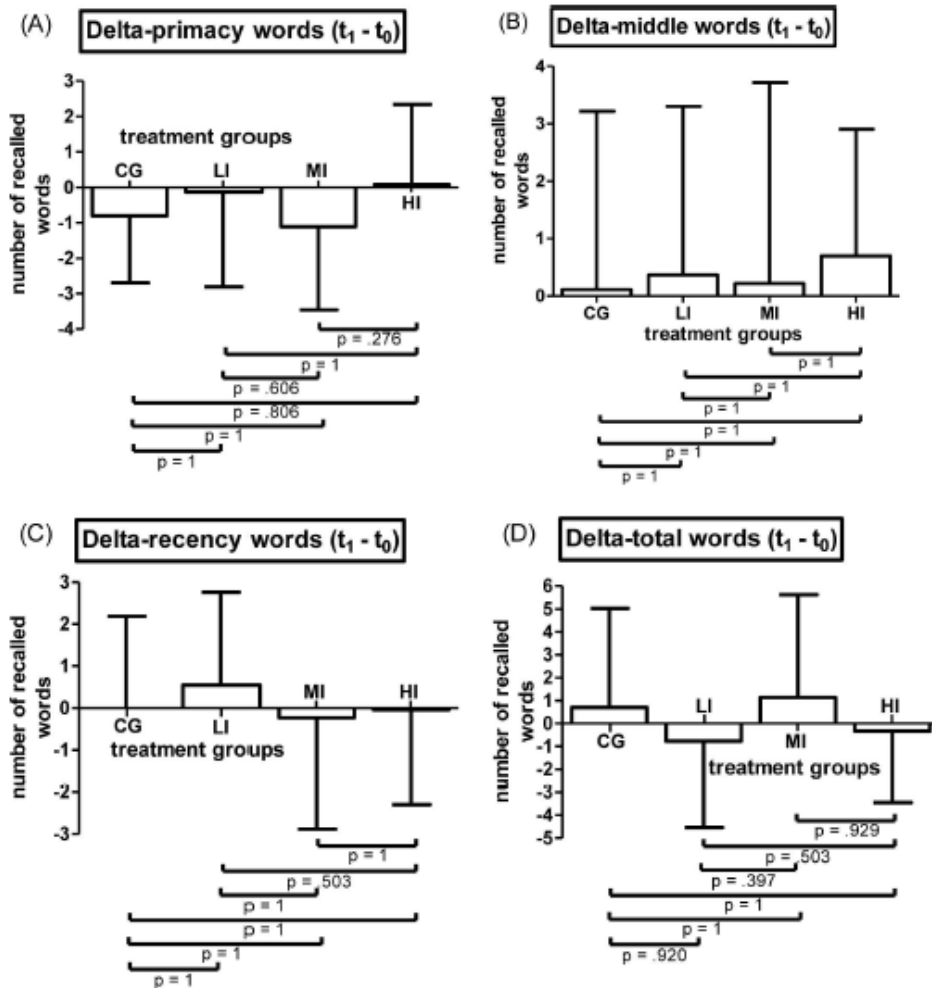
**Abbildung 2. Ergebnisse des Stroop-Tests. Werte dargestellt als Mittelwerte und SD zwischen pre- und post-Test.** (A) Unterschiede bezogen auf die Reaktionszeit beim Lesen von Worten in Farben als Teil des Stroop-Tests (Delta-RT<sub>reading</sub>) unterteilt in die verschiedenen Gruppen. (B) Unterschiede bezogen auf die Reaktionszeit beim Erkennen der Schriftfarbe in andersfarbigen Rechtecken als Teil des Stroop-Tests (Delta-RT<sub>reading</sub>) unterteilt in die verschiedenen Gruppen. (C) Unterschiede bezogen auf die Reaktionszeit beim Erkennen der Schriftfarbe in inkongruenten Formaten als Teil des Stroop-Tests (Delta-RT<sub>reading</sub>) unterteilt in die verschiedenen Gruppen. (CG = Kontrollgruppe (n = 31), LI = niedrige Intensität (n = 30), MI = moderate Intensität (n = 30), HI = hohe Intensität (n = 30), paarweise Vergleiche sind Bonferroni-korrigiert).

### 3 Eigenes Forschungsfeld



**Abbildung 3. Ergebnisse des TMT-L. Werte dargestellt als Mittelwerte und SD zwischen pre- und post-Test.** (A) Zeit, die die Probanden brauchten, um Teil A der Langensteinbacher Version des Trail Making Tests (Delta-TMT-LA) zu absolvieren unterteilt in die verschiedenen Gruppen. (B) Zeit, die die Probanden brauchten, um Teil B der Langensteinbacher Version des Trail Making Tests (Delta-TMT-LB) zu absolvieren. (CG = Kontrollgruppe (n = 31), LI = niedrige Intensität (n = 30), MI = moderate Intensität (n = 30), HI = hohe Intensität (n = 30) paarweise Vergleiche sind Bonferroni-korrigiert.

### 3 Eigenes Forschungsfeld



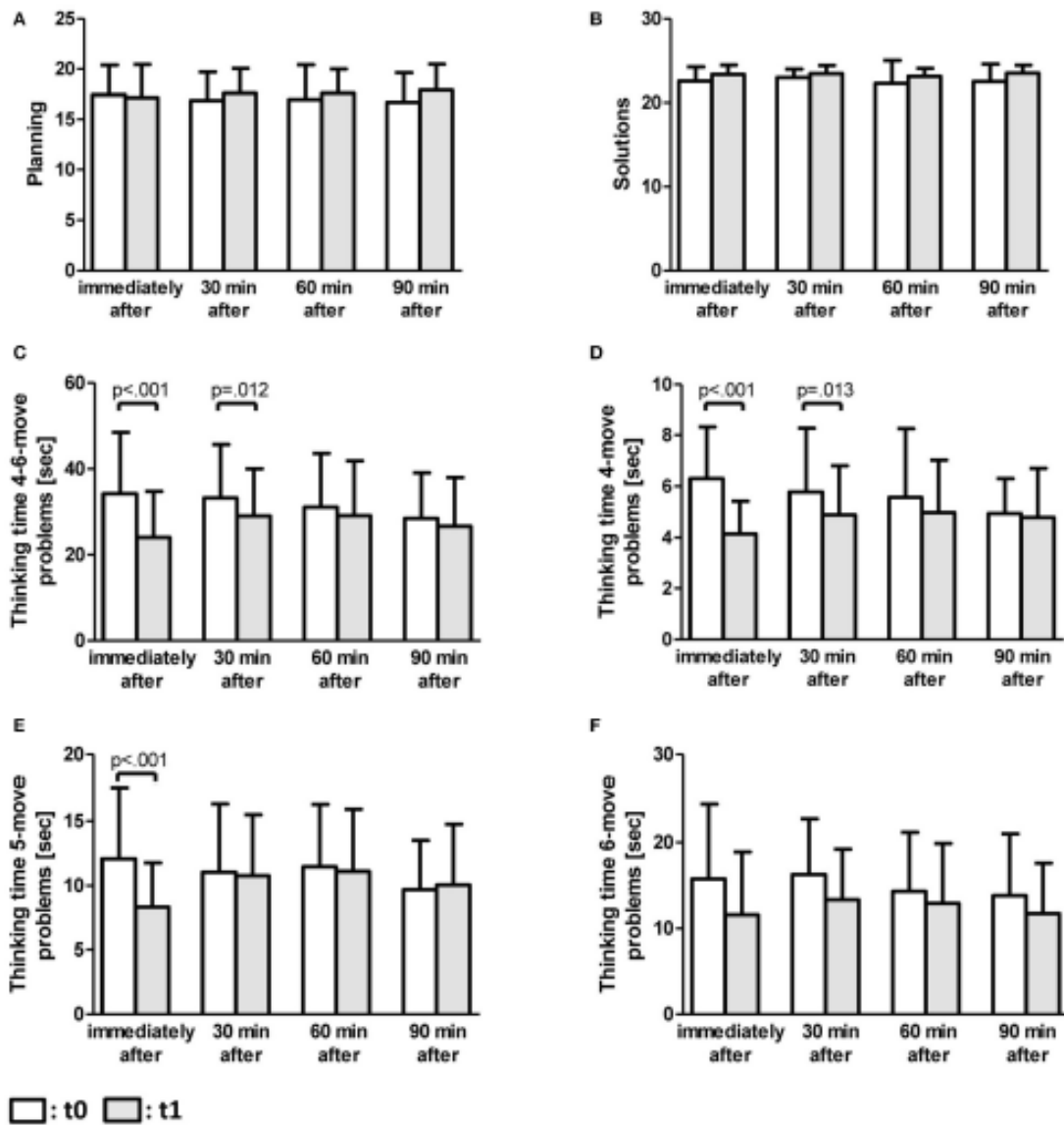
**Abbildung 4. Ergebnisse des Free Recall Tests. Werte dargestellt als Mittelwerte und SD zwischen pre- und post-Test und unterteilt in die verschiedenen Gruppen.** (A) Unterschiede bezogen auf die Anzahl der erinnerten Wörter, die den Probanden zuvor vorgelesen wurden (insgesamt 10 Wörter) (Delta-erster Teil). (B) Unterschiede bezogen auf die Anzahl der erinnerten Wörter, die den Probanden zuvor vorgelesen wurden (insgesamt 20 Wörter) (Delta-mittlerer Teil). (C) Unterschiede bezogen auf die Anzahl der erinnerten Wörter, die den Probanden zuvor vorgelesen wurden (insgesamt 10 Wörter) (Delta-letzter Teil). (D) Unterschiede bezogen auf die Anzahl der erinnerten Wörter, die den Probanden zuvor vorgelesen wurden (alle Wörter) (Delta-Wörter gesamt) (CG = Kontrollgruppe (n = 31), LI = niedrige Intensität (n = 30), MI = moderate Intensität (n = 30), HI = hohe Intensität (n = 30) paarweise Vergleiche sind Bonferroni-korrigiert).

### 3 Eigenes Forschungsfeld

**Zimmer P**, Binneböbel S, Bloch W, Hübner ST, Predel HG, Wright P, Stritt C, Oberste M Exhaustive exercise alters thinking times in a Tower of London task in a time-dependent manner. *Frontiers in Physiology* 2017. 7:694. IF: 3,394

Im Gegensatz zu anderen Teilaspekten exekutiver Funktionen ist über den Einfluss eines akuten Trainingsreizes auf die Planungsfähigkeit wenig bekannt. Die aktuelle Datenlage weist auf einen positiven Effekt akuter Ausdauer- und Krafttrainingsstimuli hin, wohingegen über den zeitlichen Verlauf wenig bekannt ist. Die größten Effekte körperlicher Aktivität auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurden nach einer kurzen Zeitverzögerung im Anschluss an sehr anstrengenden Belastungen beschrieben. Im Rahmen dieser Studie wurde mit 119 jungen, gesunden Probanden ein Stufentest auf einem Radergometer durchgeführt (50 W Startbelastung, 30 W Erhöhung alle 3 min bis zur Erschöpfung). Die Planungsfähigkeit aller Probanden wurde vor der Belastung mittels einer PC gestützten Version des Turm-von-London Tests (TOL) erfasst. Hauptvariable des TOL ist die „Planungsfähigkeit“ (richtige Lösungen in der vorgegebenen Anzahl von Zügen). Nebenvariablen sind die „richtigen Lösungen“ (unabhängig von der Vorgabe der Züge), sowie die „mittlere Bedenkzeit“ (Zeit von der Präsentation des Problems bis zur 1. Aktion) für die verschiedenen Schwierigkeitsstufen (4-, 5- und 6-Zug Aufgaben). Die Probanden wurden in eine von vier Gruppen randomisiert die entweder direkt nach der Belastung, 30 min nach Belastung, 60 min nach Belastung oder 90 min nach Belastung erneut getestet wurden. Die Laktateliminationsrate wurde als potentielles physiologisches Korrelat der Planungsfähigkeit erfasst. Hinsichtlich der „Planungsfähigkeit“ und der „richtigen Lösungen“ konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Die „mittlere Bedenkzeit“ verkürzte sich signifikant in den direkt nach Belastung und 30 min nach Belastung gemessenen Gruppen, wobei der beobachtete Effekt v. a. bei weniger komplexen Aufgabenstellungen zu beobachten war (4- und 5-Zug Aufgaben). Veränderungen der peripheren Laktatkonzentrationen korrelierten signifikant mit Veränderungen der „mittleren Bedenkzeit“ bei 4- und 5-Zug Aufgaben. Die beschriebenen Ergebnisse unterstreichen frühere Befunde, die ein affektiveres Handeln nach intensiven Belastungen beschreiben. Eine kurze „Bedenkzeit“ wird in der Literatur als negativ beschrieben, wobei dies mit Sicherheit vor dem Hintergrund der Aufgabenkomplexität zu beurteilen ist. Ob der gezeigte Zusammenhang zwischen Veränderungen des Laktatspiegels und der Bedenkzeit auf metabolischen Effekten im ZNS beruht oder schlichtweg den physiologischen Erschöpfungsgrad“ widerspiegelt müssen Folgestudien zeigen.

### 3 Eigenes Forschungsfeld



**Abbildung 5. ToL-F-Ergebnisse.** ANCOVA-Ergebnisse sind präsentiert als Mittelwerte ( $\pm$  SD) für die Messzeitpunkte t0 und t1, aufgeteilt nach Experimentalgruppen (direkt nach Belastung, 30 min nach Belastung, 60 min nach Belastung und 90 min nach Belastung) und kontrolliert für Alter, Schuljahre und Fitnesslevel. (A) Planungsfähigkeit, (B) Richtige Lösungen, (C-F) mediane Bedenkzeit für 4-6 zügige Aufgaben, sowie deren Mittel.

### 3 Eigenes Forschungsfeld

**Zimmer P**, Stritt C, Bloch W, Schmidt FP, Hübner ST, Binneböbel S, Schenk A, Oberste M. The effects of different aerobic exercise intensities on serum serotonin concentrations and their association with Stroop-task performance – A randomized controlled trial. *European Journal of applied Physiology* 2016. 116(10):2025-2034. IF: 2,567

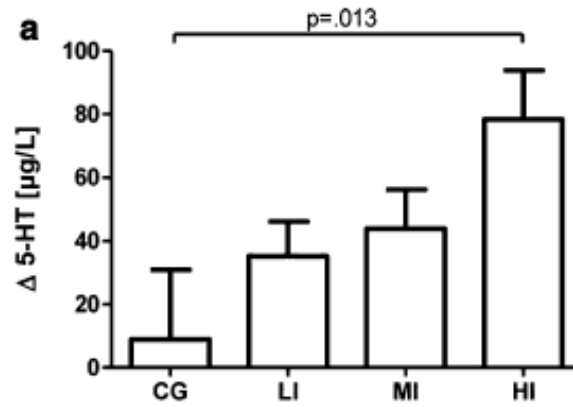
Befunde aus Tierstudien legen nahe, dass akute Ausdauerbelastungen und Trainingsinterventionen das zentrale serotonerge System beeinflussen. Neben Einflüssen auf den Serotoninspiegel selbst, werden auch Veränderungen der verschiedensten Serotoninrezeptoren sowie deren Eigenschaften beschrieben. Wenngleich Serotonin nicht ZNS-gängig ist, konnte gezeigt werden dass periphere und zentrale Serotoninspiegel korrelieren. Vor diesem Hintergrund war das Hauptziel dieser Untersuchung den Einfluss verschiedener akuter Ausdauerbelastungsintensitäten auf die Serumserotoninkonzentration zu untersuchen. Weil bekannt ist, dass erhöhte zentrale Serotoninspiegel sich positiv auf die Inhibitionsfähigkeit auswirken, sollte ferner untersucht werden inwieweit potentielle Veränderungen des Serotoninspiegels mit Veränderungen der Inhibitionsfähigkeit als Subdomäne der Exekutivfunktionen korrelieren.

Zu diesem Zweck wurden 119 junge gesunde Probanden in eine von drei 35-minütigen Ausdauerbelastungsgruppen (leicht, moderat, intensiv) sowie eine Kontrollgruppe (Black-roll) randomisiert. Vor und nach der Belastung wurden die Serumserotoninspiegel bestimmt und ein Stroop-Test durchgeführt.

Die Ergebnisse weisen auf einen intensitätsabhängigen Serotoninanstieg im Blutserum hin, der zwischen der Kontrollgruppe und der intensiven Ausdauergruppe signifikant wird. Bzgl. der Leistung im Stroop-Test konnten lediglich veränderte Reaktionszeiten für die Nebenvariable „Lesen“ festgestellt werden. Veränderungen für die Hauptvariable „Stroop-Effekt“ zeigten keine Korrelationen mit Veränderungen des Serotoninspiegels.

Diese Studie konnte erstmalig zeigen, dass periphere Serotoninspiegel nach einer Ausdauerbelastung in Abhängigkeit der Intensität ansteigen. Inwieweit diese Veränderungen eine Relevanz für das ZNS haben müssen Folgestudien zeigen. Da Serotoninrezeptoren auf fast allen Zelltypen (z. B. Endothelzellen oder Immunzellen) vorkommen, haben die Ergebnisse auch für andere Forschungsbereiche wie die Sportimmunologie eine erhebliche Relevanz.

### 3 Eigenes Forschungsfeld



**Abbildung 6. Post hoc-Ergebnisse.** Veränderungen der 5-HT-Serumkonzentration in µg/l. Die Daten stellen Mittelwerte sowie ± SE des Durchschnitts dar (SEM) (CG = Kontrollgruppe, LI = niedrige Intensität, MI = moderate Intensität, HI = hohe Intensität).

### 3.2 Training und Krebs-assoziierte kognitive Einschränkungen

**Zimmer P**, Baumann FT, Oberste M, Wright P, Garthe A, Schenk A, Elter T, Galvao DA, Bloch W, Hübner ST, Wolf F. Effects of exercise interventions and physical activity behavior on cancer related cognitive impairments – a systematic review. *Biomed Research International* 2016. 1820954. IF: 2,583

Vor dem Hintergrund immer effizienter werdender medizinischer Therapien und den damit in Verbindung stehenden verbesserten Prognosen onkologischer Patienten, gewinnt das Nebenwirkungsmanagement zunehmend an Bedeutung. Körperliche Aktivität und gezielte Bewegungsinterventionen haben das Potential das krebspezifische Mortalitätsrisiko bei zahlreichen Tumorerkrankungen zu reduzieren, Nebenwirkungen zu minimieren und letztlich die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Viele Krebspatienten klagen während und nach Ihrer Therapie über kognitive Defizite. Diese weisen mitunter einen hohen Überlappungsgrad mit anderen psycho-physischen Nebenwirkungen wie dem Fatigue Syndrom, Schlafstörungen und depressiven Verstimmungen auf. Da die genannten kognitiven Einschränkungen teilweise bereits nach Diagnosestellung auftreten können und sowohl nach chemotherapeutischer-, strahlentherapeutischer- und operativer Behandlung beobachtet werden, hat die „International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF)“ die ursprüngliche Bezeichnung „Chemobrain“ in „Cancer Related Cognitive Impairments (CRCI)“ umbenannt.

Über die Ursachen der CRCI ist bislang wenig bekannt. Objektive und subjektive Assessments der kognitiven Leistungsfähigkeit weisen häufig eine große Diskrepanz auf. Strukturell lassen sich durchaus Veränderungen der grauen und weißen Hirnsubstanz beobachten. Diese werden mitunter durch direkte, neurotoxische Effekte der medizinischen Therapie und teilweise durch indirekte, v. a. inflammatorisch-vermittelte Einflüsse der Krebsbehandlung begründet.

Evidenzbasierte Maßnahmen dem CRCI entgegenzuwirken existieren bislang nicht. Da bewegungstherapeutische Maßnahmen nachweislich das Fatigue Syndrom reduzieren können und bei anderen Patientenkollektiven durchaus positive Effekte auf das ZNS und die kognitive Leistungsfähigkeit beschrieben werden, war es das Ziel dieser Arbeit einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Thematik „Sport und CRCI“ zu bekommen, um darauf aufbauend eigene Studien zu konzipieren. Neben fünf Tiermodellen wurden vier Beobachtungsstudien und zehn Interventionsstudien eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Tiermodelle im Kontext der CRCI weisen auf Ebene des ZNS konsistent auf positive Effekte von Trainingsprogrammen auf strukturelle und funktionelle Aspekte hin. Wenngleich auch eine positive Tendenz in klinischen Studien zu beobachten ist, stellt sich die Studienlage deutlich heterogener dar. Unterschiedlichste Interventionen, Interventionsdauern und Patientenkollektive (Art, Phase der Therapie der onkologischen Erkrankung) machen die



### 3 Eigenes Forschungsfeld

Ergebnisse der Studien nur schwer vergleichbar. Alle eingeschlossenen Humanstudien waren durch fehlende oder fragliche Kontrollgruppen, das Nutzen nicht empfohlener Assessments und den Mangel an Kontrolle für potentielle Covariaten und konfundierende Variablen limitiert.

### 3 Eigenes Forschungsfeld

**Zimmer P**, Oberste M, Bloch W, Schenk A, Joisten N, Hartig P, Wolf F, Baumann FT, Garthe A, Hallek M, Elter T. Impact of aerobic exercise training during chemotherapy on cancer related cognitive impairments in patients suffering from acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome – Study protocol of a randomized placebo-controlled trial. *Contemporary Clinical Trials* 2016. 49:1-5. IF: 2,658

Ausgehend von der aktuellen Datenlage zum Thema „Cancer Related Cognitive Impairments (CRCI) und Sport“ und den von uns beschriebenen Limitationen vorangegangener Studien (siehe systematisches Review), haben wir die hier beschriebene randomisierte kontrollierte Studie designet. Untersucht werden hier 83 Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) vor, nach und 14 Tage nach einer hochdosierten Chemotherapie (Induktionstherapie). Wir haben uns für dieses Kollektiv entschieden, da es eines der aggressivsten Chemotherapie Protokolle appliziert bekommt und die Patienten während der Therapie stationär sind (standardisierte Bedingungen).

Die Patienten werden zu Beginn der Studie in eine von drei Gruppen randomisiert. Die Interventionsgruppe trainiert 3x/Woche für 30 Minuten bei moderater Belastung auf einem Radergometer. Die Plazebokontrollgruppe nimmt im gleichen Zeitraum an einem Stretching und Entspannungsprogramm teil und die „usual care“ Gruppe bekommt keine zusätzliche Intervention. Primärer Endpunkt der Studie ist der Einfluss der Intervention(en) auf die objektive kognitive Leistungsfähigkeit, die mittels der von der International Cancer and Cognition Task Force empfohlenen Testbatterie (TMT A/B, HVL-T-R, COWAT) erhoben wird. Sekundäre Endpunkte umfassen weitere objektive Kognitionstests (räumliches Gedächtnis), die selbst-wahrgenommenen kognitive Leistungsfähigkeit, den Schlaf, Ängste und Depressionen, das Fatigue Syndrom, die körperliche Leistungsfähigkeit, sowie Biomarker (v. a. Inflammationsmarker), die mit CRCI assoziiert sind und von denen vermutet wird, dass sie durch ein Bewegungsprogramm beeinflusst werden können.

Diese Studie stellt bzgl. Stichprobengröße und Assessments die bislang größte Untersuchung an AML Patienten zu den Themenkomplexen „CRCI“ generell, sowie „Sport und AML“ dar. Die Rekrutierung schließt im März 2019. Bislang konnten 70 Probanden eingeschlossen werden.

### 3 Eigenes Forschungsfeld

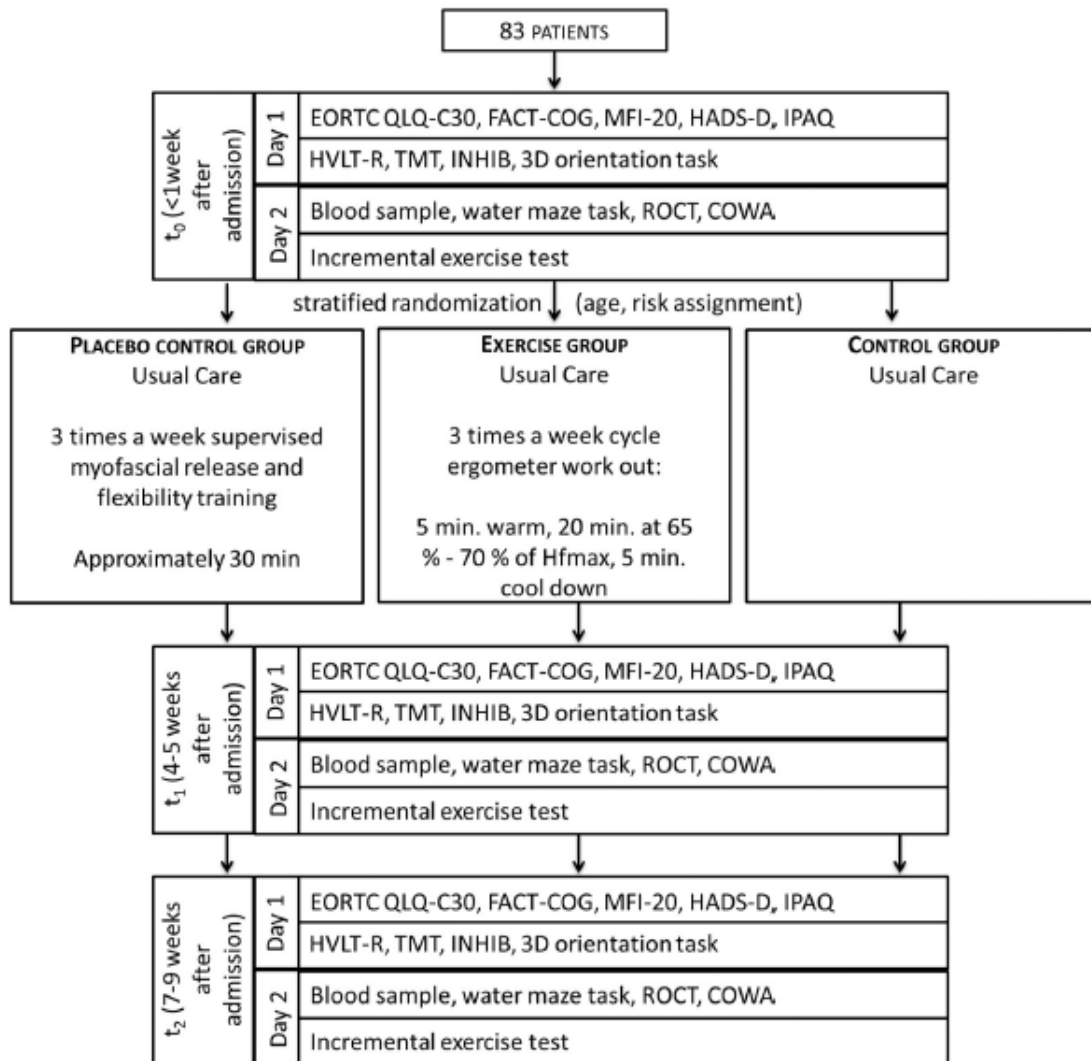


Abbildung 7. Design und Erhebungen der geplanten Studie.

### 3 Eigenes Forschungsfeld

**Zimmer P**, Baumann FT, Bloch W, Zopf EM, Schulz S, Latch J, Schollmayer F, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M, Schenk A. Impact of a half marathon on cellular immune system, pro-inflammatory cytokine levels and recovery behavior of breast cancer patients in the aftercare compared to healthy controls. *European journal of haematology* 2016. 96(2):152-159. IF: 2,595

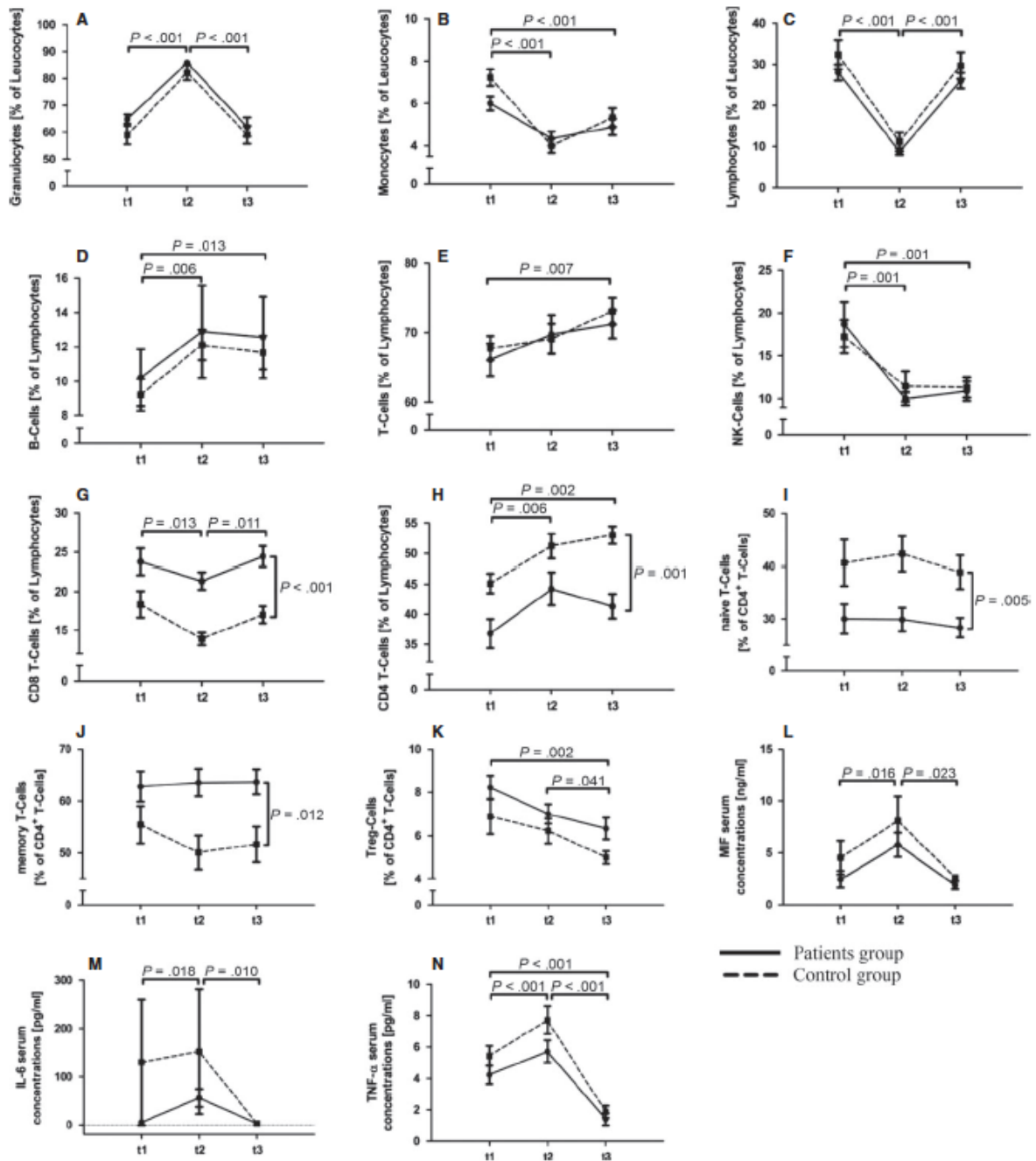
Wenngleich Tumorpatienten während und nach der medizinischen Therapie dazu angehalten werden körperlich aktiv zu bleiben, bestehen Bedenken hinsichtlich des Einflusses intensiver Belastungen, insbesondere auf das Immunsystem und dessen Regenerationsverhalten. Begründet werden diese Bedenken mit einem durch Krankheit und Therapie veränderten Immunsystem. Das Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss eines Halbmarathons auf das Immunsystem von Brustkrebspatientinnen in der Nachsorge mit dem von gesunden Probanden zu vergleichen.

Zu diesem Zweck absolvierten neun Brustkrebspatientinnen und neun Kontrollprobanden gleichen Alters einen Halbmarathon. Vor, nach und 24 Stunden nach dem Lauf wurde der Immunstatus hinsichtlich der Verschiebung von Immunzellsubpopulationen und pro-inflammatorischer Zytokine untersucht.

Die Immunantwort auf den Halbmarathon und das anschließende Regenerationsverhalten wies keine Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe auf. Die Patienten wiesen vor dem Lauf höhere Anteile an zytotoxischen T-Zellen und T-Gedächtniszellen auf, wohingegen die Anzahl naiver T-Zellen und T-Helferzellen vermindert war. Nachdem der Lauf erwartungsgemäß einen kurzfristigen Entzündungsreiz darstellte, war 24 Stunden nach dem Lauf ein antientzündliches Zytokinprofil zu beobachten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Brustkrebspatientinnen in der Nachsorge genau wie Gesunde auf einen intensiven Belastungsreiz reagieren. Patienten von der Teilnahme an solchen Veranstaltungen abzuraten und dies mit einer veränderten Immunantwort zu begründen, scheint nicht haltbar. Trotzdem sei darauf hingewiesen, dass solche intensiven Belastungen sportärztlich abgeklärt werden müssen und einer adäquaten Vorbereitung bedürfen. Die mittelfristig generierten antientzündlichen Effekte fügen sich in die aktuelle Datenlage ein. Diese sollten mit Blick auf deren potentiellen Einfluss zur Reduktion langanhaltender Nebenwirkungen wie dem Fatigue Syndrom und kognitiven Defiziten weiter untersucht werden.

### 3 Eigenes Forschungsfeld



**Abbildung 8. Einfluss eines Halbmarathons auf die Anteile verschiedener Immunzellpopulationen und die Serumkonzentration pro-inflammatorischer Zytokine.** Anteile von Granulozyten (A), Monozyten (B), Lymphozyten (C), B-Zellen (D), T-Zellen (E), NK-Zellen sowie verschiedene Untergruppen von T-Zellen (F-K), Serumlevel von Zytokinen (L-N) vor dem Halbmarathon (t1), 15min nach dem Lauf (t2) sowie 24h nach dem Lauf (t3). Anteile von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten sind angegeben als prozentualer Anteil der Leukozyten. Anteile von B-, NK- und T-Zellen (Helfer- und zytotoxischen T-Zellen) sind angegeben als prozentualer Anteil der Lymphozyten. Anteile naiver, Gedächtnis- und T-Zellen sind angegeben als prozentualer Anteil der T-Helferzellen.

### 3 Eigenes Forschungsfeld

**Zimmer P**, Baumann FT, Oberste M, Schmitt J, Joisten N, Hartig P, Schenk A, Kuhn R, Bloch W, Reuss-Borst M. Influence of personalized exercise recommendations during rehabilitation on the sustainability of objectively measured physical activity levels, fatigue and fatigue-related biomarkers in patients with breast cancer. *Integrative Cancer Therapies* 2018. 17(2):306-311. IF: 2,657

Wenngleich körperliche Aktivität die Mortalität bei Brustkrebserkrankungen zu reduzieren vermag und darüber hinaus das Potential hat relevante (Langzeit-) Nebenwirkungen wie das Fatigue Syndrom zu reduzieren, erreicht lediglich ein Drittel aller Patientinnen das empfohlene Aktivitätsniveau von 15-25 MET/Stunden/Woche. Das Ziel dieser Längsschnittstudie war es den Einfluss eines personalisierten, patientenorientierten stationären Rehabilitationsprogrammes auf das objektive gemessene Bewegungsverhalten, das Fatigue Syndrom, selbst wahrgenommenen kognitive Defizite und damit assoziierte Biomarker zu messen.

Zu diesem Zweck wurde bei 60 Brustkrebspatienten der Gesamtenergieumsatz, das Aktivitätslevel, der mittlere Energieverbrauch/Tag und die Schrittzahl mittels eines Sensewear Armbandes zu Beginn, sowie acht Monate nach einer dreiwöchigen stationären Reha Maßnahme gemessen. Darüber hinaus wurden das Fatigue-Syndrom (MFI-20), selbst wahrgenommene kognitive Defizite (EORTC QLQ C30) sowie mit diesen Nebenwirkungen assoziierte Entzündungs- (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, MIF) und Wachstumsfaktoren (BDNF, IGF-1) erhoben. Erwähnenswert ist, dass die Patienten während der Reha einen neigungs- und ressourcenorientierten Trainingsplan bekamen, der das Ziel hatte, das Aktivitätsniveau langfristig zu steigern. Vier Monate nach der initialen Reha kamen die Patienten erneut für eine Woche in die Klinik um das Bewegungsprogramm erneut anzupassen.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Anstieg aller Bewegungsparameter. Die Patientinnen erhöhten Ihren wöchentlichen durch körperliche Aktivität bedingten Energieumsatz von 14,89 auf 17,88 MET/Stunden/Woche und erreichten somit das oben genannte Fenster hinsichtlich der Bewegungsempfehlungen. Sowohl das Fatigue Syndrom, als auch die selbst wahrgenommenen kognitiven Defizite waren nach acht Monaten signifikant reduziert. Ferner konnte eine Abnahme des CRP und eine Zunahme der neurotrophen Faktoren BDNF und IGF-1 beobachtet werden. Eine Korrelationsanalyse zeigte signifikante Assoziationen zwischen dem Bewegungsverhalten und den Entzündungsmarkern TNF- $\alpha$  und MIF. Letztlich konnte eine signifikante Korrelation zwischen der selbst wahrgenommenen kognitiven Leistungsfähigkeit und der Fatigue-Symptomatik festgestellt werden.

Obwohl die Studie durch Ihren Längsschnittcharakter limitiert ist, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass personalisierte Rehamassnahmen und innovative Rehakonzepte ein Schlüssel sein

### 3 Eigenes Forschungsfeld

können um das Bewegungsverhalten von Brustkrebspatientinnen in der Nachsorge nachhaltig zu steigern und Krankheits- bzw. Nebenwirkungsrelevante biologische Faktoren positiv zu beeinflussen. Ferner unterstreichen die gefundenen Korrelationen zwischen Bewegungsverhalten, Entzündungsmarkern und Fatigue bisherige Befunde aus anderen Studien. Die festgestellten Zusammenhänge zwischen Fatigue und wahrgenommenen kognitiven Defiziten werfen erneut die Frage auf, ob diese einzelnen Nebenwirkungen nicht als Gesamtkomplex mit unterschiedlichen Ausprägungen zu beurteilen sind.

**Tabelle 1. Ergebnisse des gepaarten T-Tests der körperlichen Aktivität der Probanden sowie von Biomarkern und den von den Probanden angegebenen Werte zu den Zeitpunkten t<sub>0</sub> (Reha Start) und t<sub>1</sub> (Acht Monate post Reha).**

Overall Sample (n = 60)				
	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	P Values	Effect Size
<b>Physical activity data</b>				
TMR (kcal/d)	2429.57 ± 382.51	2537.52 ± 405.31	.009 <sup>b</sup>	0.273
Active MET h/wk	14.89 ± 7.67	17.88 ± 8.32	.001 <sup>b</sup>	0.372
Steps	16739.47 ± 6630.47	20286.05 ± 6903.43	.000 <sup>b</sup>	0.524
Mean MET/d	1.52 ± 0.30	1.60 ± 0.30	.005 <sup>b</sup>	0.283
<b>Biomarkers</b>				
CRP (mg/dL)	0.24 ± 0.35	0.16 ± 0.23	.032 <sup>b</sup>	0.23
TNF-α (pg/mL)	3.47 ± 1.21	3.48 ± 1.18	.967	0.006
IL-6 (pg/mL)	0.60 ± 1.18	1.13 ± 4.73	.401	0.154
MIF (ng/mL)	32.54 ± 21.86	30.48 ± 14.32	.411	0.107
BDNF (ng/mL)	129.08 ± 38.86	154.29 ± 47.46	.000 <sup>b</sup>	0.579
IGF-1 (ng/mL)	102.74 ± 38.11	113.20 ± 35.47	.011 <sup>b</sup>	0.284
<b>Patient-reported outcomes</b>				
sCF	64.73 ± 31.90	73.06 ± 27.29	.017 <sup>b</sup>	0.278
MFI-GF	12.77 ± 3.37	10.93 ± 3.23	.000 <sup>b</sup>	0.555
MFI-PF	11.40 ± 2.75	9.75 ± 2.83	.000 <sup>b</sup>	0.592
MFI-RA	11.38 ± 3.11	9.78 ± 3.27	.002 <sup>b</sup>	0.501
MFI-RM	8.68 ± 2.92	9.42 ± 2.84	.068	0.254
MFI-MF	10.93 ± 3.50	10.20 ± 3.45	.096	0.211

**Abkürzungen:** MET, Metabolisches Äquivalent; TMR, Gesamtumsatz; CRP, C-reaktives Protein; TNF, Tumornekrosefaktor; IL, Interleukin; MIF, Makrophagen-Migrations-Inhibitionsfaktor; BDNF, Vom Gehirn stammender neurotropher Faktor; IGF, Insulinähnliche Wachstumsfaktoren; sCF, Selbst empfundene kognitive Funktion; MFI, Multidimensionale Ermüdungserfassung; GF, Allgemeine Ermüdung; PF, Körperliche Ermüdung; RA, Reduzierte Aktivität; RM, Reduzierte Motivation; MF, Mentale Ermüdung; t<sub>0</sub>: Zeitpunkt zu Beginn der Rehabilitation; t<sub>1</sub>: 8 Monate nach der Rehabilitation; Effektgröße (Cohen's d); Daten sind dargestellt als Mittelwerte ± SD. <sup>b</sup>Deutet auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hin bei p < 0,05.

### 3.3 Training und MS-assozierte kognitive Einschränkungen

**Zimmer P**, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, Bansi J. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis - A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2017. 1:1352458517728342. IF: 5,280

Durch eine progrediente inflammationsvermittelte Schädigung von Gliazellen kommt es im Verlauf der Multiplen Sklerose (MS) unter anderem zu motorischen, kognitiven und psychischen Einschränkungen. Wenngleich die Datenlage unzureichend ist, wird immer wieder spekuliert, dass regelmäßige körperliche Aktivität und Sport einem Progress der Erkrankung entgegenwirken können. Darüber hinaus weist eine uneinheitliche Studienlage auf positive Effekte gezielter Bewegungsinterventionen hinsichtlich der physischen, psychischen und kognitiven Leistungsfähigkeit hin. Standardisierte Rehakonzepte die auch neuere Trainingskonzepte einbinden existieren bislang nicht. Das Ziel dieser Studie war es den Einfluss von zwei verschiedenen Trainingskonzepten während einer drei-wöchigen stationären Rehabilitation auf die kognitive und die körperliche Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Darüber hinaus wurden u. a. Serummarker erhoben, die im Verdacht stehen die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger zu machen und bei der MS dereguliert sind.

60 MS Patienten mit sekundär progressiver und schubförmiger MS (EDSS: 1-6,5) wurden 1:1 in eine hochintensive Intervalltrainingsgruppe (HIT) und eine Standardtrainingsgruppe randomisiert (CT). Während der drei-wöchigen Interventionsphase trainierte die CT 5x/Woche für 30 Minuten bei 65% der  $VO_{2peak}$  wohingegen die HIT Gruppe lediglich 3x/Woche für je 20 Minuten trainierte (5 x 3 Minuten bei 80-90% der  $VO_{2peak}$ ). Vor und nach der Intervention wurde die kognitive Leistungsfähigkeit mittels der evaluierten Brief International Cognitive Assessment for MS Batterie getestet. Darüber hinaus wurde die Ausdauerleistungsfähigkeit und die Serumkonzentration der Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP)- 2 und -9, sowie die Serotonin- und BDNF Konzentrationen erhoben.

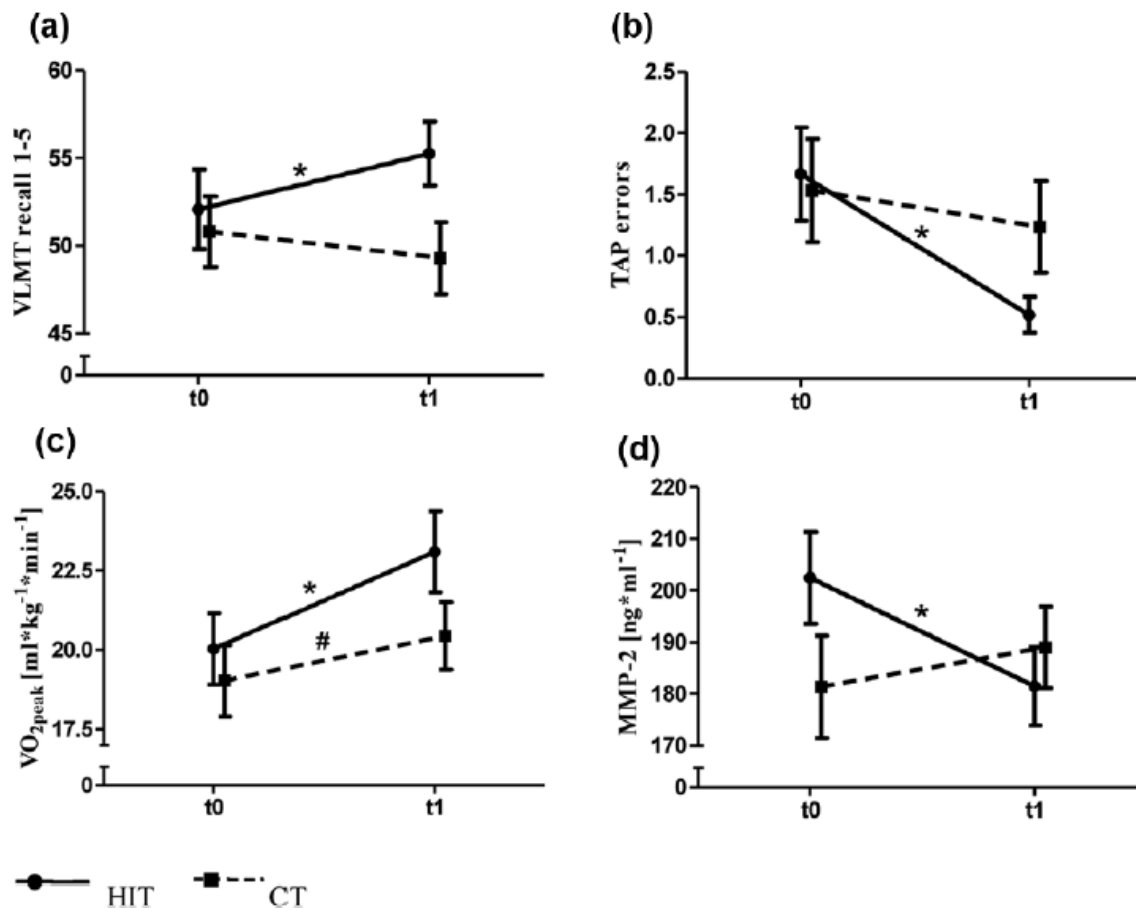
Im Vergleich zur CT Gruppe wies die HIT Gruppe nach der Intervention eine signifikant bessere Testleistung hinsichtlich des verbalen Gedächtnisses auf. Beide Gruppen verbesserten Ihre Ausdauerleistungsfähigkeit, wobei die Zunahme in der HIT Gruppe signifikant höher war als in der CT Gruppe. Letztlich konnte in der HIT Gruppe eine signifikante Abnahme der MMP-2 beobachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie und die hohe Compliance weisen darauf hin, dass neue intensivere Trainingskonzepte mit adäquaten Regenerationszeiten gut in die Rehabilitation von MS Patienten integrierbar sind. Mit Blick auf die Ausdauerleistungsfähigkeit und das verbale



### 3 Eigenes Forschungsfeld

Gedächtnis war das HIT einem verhältnismäßig hoch angesetztem Standardtraining überlegen. Letztlich konnte in dieser Studie erstmalig gezeigt werden, dass mit der MMP-2 ein indirekter Entzündungsmarker und Modulator der Blut-Hirn-Schranke, der bei der MS pathologisch erhöht ist, durch ein HIT reduziert werden kann. Um die klinische Relevanz dieses Befundes zu überprüfen bedarf es weiterer Studien.



**Abbildung 9. Ergebnisse der simple effects Analyse (SEA) für signifikante Zeit x Gruppen-Interaktionen.** SEA-Ergebnisse von t0 bis t1. (a) HIT: Hochintensive Trainingsgruppe, CT: Kontrollgruppe; VLMT: Verbaler Gedächtnistest – eine größere Anzahl an Wörtern, an die sich erinnert werden konnten deutet auf eine bessere Leistungsfähigkeit hin; (b) TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsleistungsfähigkeit – eine niedrigere Anzahl an Fehlern deutet auf eine bessere response inhibition hin; (c) Ausdauerleistungsfähigkeit – höhere VO<sub>2peak</sub>-Werte deuten auf eine bessere kardiovaskuläre Fitness hin; (d) MMP-2-Level in ng/mL in Ruhe – höhere Werte sind mit einem verschlechternden Krankheitsverlauf assoziiert; Daten sind als Mittelwerte ± Standardfehler aufgeführt. \*Signifikante Veränderungen in der HIT-Gruppe; #Signifikante Veränderungen in der CT-Gruppe. Für exakte p-Werte und 95%-Konfidenzintervall (95% CI) siehe Haupttext.

Bansi J, Koliymitra C, Bloch W, Joisten N, Schenk A, Watson M, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, **Zimmer P**. Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of Tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. *Journal of Neuroimmunology* 2018. 314:101-105. IF: 2,655

Bewegungstherapeutische Maßnahmen haben einen hohen Stellenwert in der nicht-medikamentösen Behandlung der MS. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass gezielte Sportprogramme nicht nur die allgemeine Physis, die kognitive Leistungsfähigkeit und die Psyche der Patienten verbessern, sondern sich auch positiv auf biologische Faktoren auswirken, die direkt mit der Erkrankung und deren Progress assoziiert sind. Ein Signalweg, der neben der MS bei vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen dereguliert ist, ist der Kynurenin-Pfad, in welchem ein Großteil der essentiellen Aminosäure Tryptophan verstoffwechselt wird. Bestimmte Metabolite dieses Stoffwechselweges werden durch inflammatorische Stimuli begünstigt und wirken stark immunmodulatorisch wohingegen andere direkt neurotoxisch sind. Es konnte bereits gezeigt werden, dass verschiedene Verlaufsformen der MS ein spezifisches, pathologisches verändertes Profil des Kynurenin-Pfades aufweisen. Vor diesem Hintergrund war die Fragestellung dieser Arbeit inwieweit Menschen mit einer sekundär progressiven (SPMS) bzw. einer schubförmigen Verlaufsform (RRMS) der Erkrankung auf ein einmaliges Ausdauertraining und auf zwei differente drei-wöchige Ausdauertrainingsprogramme hinsichtlich des Kynurenin-Pfades reagieren.

57 MS Patienten (SPMS: 24, RRMS:33) absolvierten zunächst eine Ausdauerleistungsdiagnostik und wurden im Anschluss in eines von zwei drei-wöchigen Trainingsprogrammen randomisiert, die bereits in der zuvor dargestellten Publikation beschrieben wurden (HIT vs. CT). Serumproben wurden vor und nach der Eingangsdiagnostik und in Ruhe nach Beendigung des Trainingsprogrammes archiviert. Erhoben wurden die Serumkonzentrationen des Tryptophans, des Serotonins, des Kynurenins, sowie die Ratio aus Kynurenin und Tryptophan. Letztgenannte dient als indirekter Marker für die Enzymaktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und beschreibt damit das Eingangsenzym des Kynurenin-Pfades.

Die Ergebnisse dieser Studie belegten zuvor beschriebene Beobachtungen erniedrigter Ruhetryptophanwerte bei Patienten mit einer SPMS. Darüber hinaus konnten eigene Befunde für erhöhte Serumserotoninspiegel nach einer akuten Belastung auch für MS Patienten bestätigt werden. Ferner konnten wir zeigen, dass eine erhöhte kardio-respiratorische Fitness mit erniedrigten Kynureninwerten und einer verminderten IDO Aktivität assoziiert war. Eine

### 3 Eigenes Forschungsfeld

signifikante Abnahme des Tryptophans und eine Zunahme der IDO Aktivität nach der Akutbelastung konnte nur in der RRMS Gruppe beobachtet werden. Zwischen den unterschiedlichen Trainingsprogrammen zeigten sich keine Unterschiede, wohingegen wiederum Patienten mit RRMS eine Reduktion der Tryptophanspiegel und eine gesteigerte IDO Aktivität aufwiesen.

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die Theorie, dass eine erhöhte kardio-respiratorische Fitness mit einer Reduktion der systemischen Inflammation einhergeht, was letztlich zu einer verminderten IDO Aktivität führt. Im Gegensatz dazu ist bekannt, dass akute Belastungen die Freisetzung pro-inflammatorischer Botenstoffe steigert, was sich letztlich in einer erhöhten IDO Aktivität äußert. Die Tatsache, dass die zwei untersuchten Verlaufsformen der MS eine gänzlich differente Antwort auf die Belastungsstimuli zeigen, spricht für Entwicklung spezifischerer Trainingsinterventionen. Limitiert ist diese Untersuchung durch die eingeschränkte Auswahl an Metaboliten des Kynurenin-Pfades.

### 3 Eigenes Forschungsfeld

**Tabelle 2. Patientencharakteristika, sowie akute und chronische Effekte von Training auf Tryptophan-Metabolite.** BMI: Körpermaßindex, EDSS: Erweiterte Behinderungsstatus-Skala, VO<sub>2-peak</sub>: Ausdauerleistungsfähigkeit, 5HT: Serotonin, Trp: Tryptophan, Kyn: Kynurenin. A) Unterschiede bei der Basisuntersuchung zwischen Probanden mit sekundär progressiver und wiederkehrender Multipler Sklerose (SPMS, RRMS) wurden mit t-Tests oder dem Exakten Test nach Fischer ermittelt. Die Charakteristika der Probanden sind als Mittelwerte (Standardabweichung), die longitudinalen Daten als Mittelwerte (Standardfehler) dargestellt. Signifikante Unterschiede bei der Basisuntersuchung sind mit <sup>A</sup> markiert. Antworten von Trp-Metaboliten auf akutes Training wurden mit einer baselineadjustierten 2 (SPMS vs. RRMS) x 2 (t0 vs. t1) ANCOVA berechnet. Signifikante Zeiteffekte sind mit <sup>B</sup> markiert. Signifikante Gruppen x Zeiteffekte sind mit <sup>C</sup> markiert. B) Chronische Effekte verschiedener Trainingsprogramme sowie der Einfluss von MS-Untergruppen auf Blutmarker wurden mit einer baselineadjustierten 2 (t0 vs. t1) x 2 (RRMS vs. SPMS) ANCOVA berechnet. Signifikante Gruppen x Zeiteffekte sind mit <sup>C</sup> markiert. Alle statistischen Analysen (SPSS25, IBM) sind zweiseitig und alpha wurde auf 0,05 festgesetzt.

A) Baseline characteristics and acute effects of exercise on Trp metabolites separated by MS subtype

	t0		t1	
	SPMS n = 24	RRMS n = 33	SPMS n = 24	RRMS n = 33
Sex (female/ male)	15/9	23/10		
Age (years)	48.42 (11.35)	50.79 (10.93)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.28 (0.04)	23.08 (0.04)		
EDSS	4.042 (1.19)	4.60 (1.13)		
VO <sub>2 peak</sub> (ml/ min/kg)	21.31 (6.34)	18.18 (5.42)		
5HT (µg/l)	121.73 (18.5)	117.3 (14.3)	166.26 (23.7)	145.11 (19.8)
Trp (µmol/l) <sup>A, B</sup>	90.43 (5.1)	112.6 (5.1)	96.37 (5.4)	100.9 (3.8)
Kyn (µmol/l) <sup>B</sup>	2.12 (0.1)	2.3 (0.1)	2.23 (0.1)	2.35 (0.1)
Kyn/Trp ratio <sup>A, C</sup>	0.02477 (0.007)	0.02176 (0.007)	0.02425 (0.006)	0.02399 (0.006)

B) Chronic effects of exercise on Trp metabolites, separated by MS subtype and training intervention

	t0				t2			
	SPMS		RRMS		SPMS		RRMS	
Intervention	HIT n = 11	CT n = 13	HIT n = 16	CT n = 17	HIT n = 11	CT n = 13	HIT n = 16	CT n = 17
5HT (µg/l) <sup>B</sup>	107.17 (18.9)	135.08 (31.4)	104.06 (23.3)	130.58 (17)	122.76 (20.8)	164.22 (39.7)	131.71 (22.8)	131.11 (23.7)
Trp (µmol/l) <sup>B</sup>	86.47 (9.6)	94.06 (4.6)	110.3 (7.01)	114.7 (7.6)	94.36 (10.8)	91.36 (4.2)	101.4 (5.6)	103.7 (6.1)
Kyn (µmol/l)	2.004 (0.14)	2.23 (0.13)	2.31 (0.109)	2.30 (0.17)	2.07 (0.14)	2.28 (0.12)	2.36 (0.14)	2.33 (0.17)
Kyn/Trp ratio <sup>A, C</sup>	0.024 (0.002)	0.025 (0.002)	0.02 (0.001)	0.021 (0.002)	0.02 (0.002)	0.02 (0.002)	0.023 (0.001)	0.024 (0.002)

### 3 Eigenes Forschungsfeld

Metcafle A, Koliyamitra C, Javelle F, Bloch W, **Zimmer P**. Acute and chronic effects of exercise on the kynurenine pathway in humans – A brief review and future perspectives. *Behavior & Physiology* 2018. 194:583-587. IF: 2,885

Der Kynurenin-Pfad ist der Hauptstoffwechselweg der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Forschungsarbeiten der letzten Jahre zeigen, dass dieser Stoffwechselweg bei zahlreichen internistischen und neurologischen, bzw. neurodegenerativen Erkrankungen dereguliert ist. Neben Tumorerkrankungen wird eine Fehlregulation bei Depressionen, der Multiplen Sklerose und bei Alzheimer Erkrankungen beschrieben. Bei Tumorerkrankungen werden erhöhte Kynureninwerte mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Kynurenin selbst wirkt immunsuppressiv, weshalb eine medikamentöse Reduktion des Kynurenins mit sogenannten IDO-Inhibitoren in klinischen Studien getestet wird. Hinsichtlich neurologischer bzw. neurodegenerativer Erkrankungen steht vor allem die stark neurotoxische Quinolinsäure im Fokus der Forschung. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit haben wir die wenigen bislang existierenden Studien zum Thema „akute und chronische Belastungsreize und deren Einfluss auf den Kynureninpfad“ zusammengefasst und einen Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze gegeben. Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass unterschiedliche Belastungsparadigmen hauptsächlich an zwei Stellen des Kynurenin-Pfades modulierend wirken können. Zum einen wird eines der beiden Eingangsenzyme in den Kynurenin-Pfad, die Indolamin-2,3-Dioxygenase, durch Entzündungsmediatoren aktiviert. Vor dem Hintergrund der kurzfristigen pro- und langfristigen anti-inflammatorischen Eigenschaften von Sport stellt die IDO einen potentiellen mechanistischen Link zum Einfluss von Sport auf die o. g. Erkrankungen dar. Zum anderen kann Sport in der Muskulatur bestimmte Isoformen des Enzyms Kynurenin Aminotransferase (KAT) hochregulieren. In der Folge wird vermehrt Kynurenin zu Kynureninsäure abgebaut. In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass eine vermehrte belastungsabhängige Umwandlung von Kynurenin zu Kynureninsäure zu weniger neuro-Inflammation, einem vergrößerten Hippocampus und einer Reduktion von Stresssymptomen führt. Begründet wird dieser Effekt damit, dass durch die Umwandlung von Kynurenin in die nicht Blut-Hirn-Schranken gängige Kynureninsäure weniger Kynurenin im ZNS anfällt, welches letztlich auch nicht in die neurotoxische Quinolinsäure umgewandelt werden kann. Humanstudien sind bislang vor allem durch die limitierte Auswahl an Markern des Kynureninpfades, kleine Stichproben und teils unterschwellige Belastungsreize limitiert.

### 4 FAZIT UND AUSBLICK

Der Einfluss akuter Ausdauer- und Krafttrainingsreize auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist bislang nicht einwandfrei belegt. Eine deutlich differenzierte Betrachtung einzelner kognitiver Domänen in spezifischen Zielgruppen und eine Optimierung der Methodik wird notwendig sein um hier konkretere Aussagen über potentielle Benefits treffen zu können. Für junge gesunde Probanden konnten wir zeigen, dass die am häufigsten genutzten Kontrollgruppenparadigmen teils höhere Erwartungseffekte erzielen als die untersuchten akuten Belastungsszenarien. In der bislang umfangreichsten Untersuchung an jungen, gesunden Erwachsenen konnten wir unter dem Einsatz vielgenutzter Messinstrumente keinen positiven Effekt verschiedener Ausdauerbelastungsintensitäten auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachweisen. Obwohl basierend auf der Literatur das „optimale“ Zeitfenster genutzt wurde, stellt sich die Frage, ob die angewandten Assessments für dieses Kollektiv geeignet sind. Selbiges gilt für die zugrunde liegenden Mechanismen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ggf. verschiedenste globale und lokale physiologische Effekte akuter Belastungsstimuli agonistisch oder antagonistisch wirken könnten. Humanstudien können hier nur zielführend Erkenntnisgewinn liefern, wenn sie methodisch umfangreichere Ansätze wählen. Die Messung eines singulären Parameters in der Körperperipherie erscheint als ungeeignet. Eine sinnvolle Ergänzung zur Aufklärung von Mechanismen können neben Tierversuchen v.a. zellkulturbasierte Experimente darstellen. Die klinische Relevanz von Kurzzeiteffekten ist zudem fragwürdig. Trotzdem sollten Akuteffekte auch vor anderen Hintergründen weiter untersucht werden.

So wird diskutiert, dass akute Belastungsstimuli die Motivation steigern und einer (kognitiven) Ermüdung entgegenwirken. Somit könnten akute Belastungsreize auch für gesunde Menschen im Berufsalltag ein probates Mittel zur kognitiven Regeneration darstellen. Ob und inwieweit sich Ausdauer- und Krafttrainingsreize von anderen Regenerationsmaßnahmen (z. B. Yoga, Entspannungstraining) abheben und welchen Stellenwert biologische Faktoren in diesem Kontext spielen, muss gezeigt werden. Darüber hinaus zeigen erste Studien, dass Belastungsreize im Anschluss an kognitive Reize dabei helfen können die Konsolidierung von Informationen im Sinne einer Verbesserung des Langzeitgedächtnisses zu optimieren. Unlängst konnten van Dongen und Kollegen (196) beschreiben, dass ein einmaliges 35-minütiges Ausdauerintervalltraining das vier Stunden nach dem eigentlichen Lernprozess durchgeführt wurde, die Gedächtnisleistung 48 Stunden nach dem initialen Lernstimulus erhöht. Die verbesserte Gedächtnisleistung ging mit einer erhöhten hippocampalen Aktivität einher, welche mittels fMRT getestet wurde.

#### 4 Fazit und Ausblick

Im Gegensatz zu Akutbelastungen ist die Datenlage hinsichtlich chronischer- bzw. Langzeiteffekte v. a. von Ausdauertrainingsreizen auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Hirngesundheit homogener. Besonders ausgeprägte Effekte werden mit Blick auf Hippocampus-abhängige kognitive Fähigkeiten über die gesamte Lebensspanne bei Gesunden und klinischen Populationen beschrieben. Wenngleich hinsichtlich der exakten physiologischen Mechanismen noch erheblicher Forschungsbedarf besteht, legt eine Fülle von Studien nahe, dass diese Effekte v. a. auf einer Erhaltung bzw. Vergrößerung des neurogenen Potentials (Stimulation der Neurogenese mit anschließender funktioneller Integration juveniler Neuronen) und der Neuroplastizität beruhen. Dabei ist erwähnenswert, dass diese Effekte auch als Summe akuter Belastungsreize zu verstehen sind. Konkret können hier u. a. erhöhte Konzentrationen von neurotrophen Faktoren und kurzzeitige pro-inflammatorische Veränderungen, die mittel- und langfristig ein anti-inflammatorische Milieu begünstigen, genannt werden.

Mit dem Einsatz verschiedener Kontrollgruppenparadigmen soll unsere Arbeit einen Teil dazu beitragen, auch die methodische Qualität von klinischen Interventionsstudien zur Analyse von trainingsinduzierten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Hirngesundheit von MS- und Tumorpatienten zu verbessern. In den bislang durchgeführten Studien mit neurobiologischen Endpunkten konnten wir zeigen, dass sowohl akute Belastungen, als auch Trainingsinterventionen zahlreiche Faktoren beeinflussen, die sich direkt oder indirekt auf das ZNS auswirken können. Eine Schlüsselrolle spielen in diesem Kontext mit Sicherheit entzündliche Prozesse. Diese können insofern sie chronisch sind nicht nur direkt negative Einflüsse auf Strukturen des ZNS haben, sondern neben einer aufweichenden Modulation der Blut-Hirn-Schranke auch die Expression neurotropher Faktoren reduzieren und den Tryptophanmetabolismus verändern. Als Konsequenz akkumulieren neurotoxische Botenstoffe und Metabolite ins ZNS.

Letztlich sollte klar sein, dass Belastungsstimuli nur einen Aspekt darstellen, der sich kurz- v. a. aber langfristig auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt. Polemisch gesagt, müssten sonst alle Leistungssportler abgesehen von spezifischen kognitiven und damit eng verbunden motorischen Fähigkeiten, die durch jahrelanges Training geschult werden, auch eine generelle kognitive Überlegenheit zeigen. Weder die aktuelle wissenschaftliche Datenlage noch ein Blick in die Laienpresse suggeriert, dass das der Fall ist. Aus tierexperimentellen Studien weiß man, dass körperliche Belastungsstimuli sich immer dann besonders positiv auf bestimmte kognitive Domänen auswirken, wenn diese mit anderen Reizen (z. B. einem kognitiven Training) gekoppelt werden. Eine detailliertere Betrachtung von kombinierten, vielfältigen Reizen

#### 4 Fazit und Ausblick

scheint somit langfristig ein vielversprechender Ansatz zu sein um die kognitive Leistungsfähigkeit zu steigern bzw. zu erhalten. In diesem Kontext treten neue Fragen, z. B. nach der optimalen Sequenz dieser Stimuli auf. Eine von unzähligen Forschungsfragen mit praktischer Relevanz wäre, wann und wie in der Schule der Sportunterricht optimaler Weise gestaltet werden sollte.

Es sei erwähnt, dass bei der Untersuchung des Einflusses akuter und chronischer Trainingsstimuli auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Hirngesundheit beim Menschen auch aktuelle Befindlichkeiten und der gesamte psycho-soziale Hintergrund eines jeden Individuums eine gewichtige Rolle spielen. Diese Faktoren führen unweigerlich zu einer gewissen Varianz. Eine möglichst umfassende Erfassung solcher potentiellen Einflussfaktoren ist daher unabdingbar. Um ein tiefgreifendes Verständnis zum Einfluss verschiedener sportlicher Belastungsparadigmen auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu entwickeln, werden innerhalb der Sportwissenschaft interdisziplinäre sozial-, psychologisch-, biologisch-medizinische Forschungsansätze notwendig sein.



## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219–29.
2. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose–Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension. *Hypertension*. 2017;69(5):813–20.
3. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault M-C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:46–55.
4. Minn Y-K, Choi SH, Suh YJ, Jeong JH, Kim E-J, Kim JH, et al. Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer’s Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *J Alzheimer’s Dis*. 2018;66(1):249–61.
5. Xu W, Wang HF, Wan Y, Tan C-C, Yu J-T, Tan L. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e014706.
6. Riemenschneider M, Hvid LG, Stenager E, Dalgas U. Is there an overlooked “window of opportunity” in MS exercise therapy? Perspectives for early MS rehabilitation. *Mult Scler J*. 2018;24(7):886–94.
7. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(4):341–8.
8. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012;78(17):1323–9.
9. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD009956.
10. Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ. Effects of Exercise Training on Fatigue in Multiple Sclerosis. *Psychosom Med*. 2013;75(6):575–80.
11. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A Systematic Review and Meta-Analysis of Strength Training in Individuals With Multiple Sclerosis Or Parkinson Disease. *Medicine*. 2015;94(4):e411.
12. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:139–50.
13. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):588–99.
14. Rosenbaum S, Vancampfort D, Steel Z, Newby J, Ward PB, Stubbs B. Physical activity in the treatment of Post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):130–6.
15. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):123–38.
16. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, Wright P, Garthe A, Schenk A, et al. Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–13.
17. Singh AS, Saliassi E, van den Berg V, Uijtdewilligen L, de Groot RHM, Jolles J, et al. Effects of physical activity interventions on cognitive and academic performance in

- children and adolescents: a novel combination of a systematic review and recommendations from an expert panel. *Br J Sports Med.* 2018;bjsports-2017-098136.
18. de Greeff JW, Bosker RJ, Oosterlaan J, Visscher C, Hartman E. Effects of physical activity on executive functions, attention and academic performance in preadolescent children: a meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2018;21(5):501–7.
  19. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, et al. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. *Epidemiol Rev.* 2013;35(1):33–50.
  20. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Echeverria I, Iturburu M, Gil SM, Yanguas JJ, et al. Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):80.
  21. Oweiss KG, Badreldin IS. Neuroplasticity subserving the operation of brain–machine interfaces. *Neurobiol Dis.* 2015;83:161–71.
  22. Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: A meta-analysis. *Brain Res.* 2012;1453:87–101.
  23. Lambourne K, Tomporowski P. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: A meta-regression analysis. *Brain Res.* 2010;1341:12–24.
  24. Ludyga S, Gerber M, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Pühse U. Acute effects of moderate aerobic exercise on specific aspects of executive function in different age and fitness groups: A meta-analysis. *Psychophysiology.* 2016;53(11):1611–26.
  25. Rathore A, Lom B. The effects of chronic and acute physical activity on working memory performance in healthy participants: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev.* 2017;6(1):124.
  26. McMorris T, Sproule J, Turner A, Hale BJ. Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: A meta-analytical comparison of effects. *Physiol Behav.* 2011;102(3–4):421–8.
  27. McMorris T, Hale BJ. Differential effects of differing intensities of acute exercise on speed and accuracy of cognition: A meta-analytical investigation. *Brain Cogn.* 2012;80(3):338–51.
  28. Pontifex M, Hillman C, Fernhall B, Thompson K, Valentini T. The Effect of Acute Aerobic and Resistance Exercise on Working Memory. *Med Sci Sport Exerc.* 2009;41(4):927–34.
  29. Dunsky A, Abu-Rukun M, Tsuk S, Dwolatzky T, Carasso R, Netz Y. The effects of a resistance vs. an aerobic single session on attention and executive functioning in adults. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176092.
  30. Harveson AT, Hannon JC, Brusseau TA, Podlog L, Papadopoulos C, Durrant LH, et al. Acute Effects of 30 Minutes Resistance and Aerobic Exercise on Cognition in a High School Sample. *Res Q Exerc Sport.* 2016;87(2):214–20.
  31. Johnson L, Addamo PK, Selva Raj I, Borkoles E, Wyckelsma V, Cyarto E, et al. An Acute Bout of Exercise Improves the Cognitive Performance of Older Adults. *J Aging Phys Act.* 2016;24(4):591–8.
  32. Chang YK, Tsai CL, Huang CC, Wang CC, Chu IH. Effects of acute resistance exercise on cognition in late middle-aged adults: General or specific cognitive improvement? *J Sci Med Sport.* 2014;17(1):51–5.
  33. Tsai CL, Wang CH, Pan CY, Chen FC, Huang TH, Chou FY. Executive function and endocrinological responses to acute resistance exercise. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:262.
  34. Brush CJ, Olson RL, Ehmann PJ, Osovsky S, Alderman BL. Dose–Response and Time Course Effects of Acute Resistance Exercise on Executive Function. *J Sport Exerc Psychol.* 2016;38(4):396–408.

35. Chang H, Kim K, Jung Y-J, Kato M. Effects of Acute High-Intensity Resistance Exercise on Cognitive Function and Oxygenation in Prefrontal Cortex. *J Exerc Nutr Biochem.* 2017;21(2):1–8.
36. Chang YK, Ku PW, Tomporowski PD, Chen FT, Huang CC. Effects of Acute Resistance Exercise on Late-Middle-Age Adults' Goal Planning. *Med Sci Sport Exerc.* 2012;44(9):1773–9.
37. Sandroff BM. Exercise and cognition in multiple sclerosis: The importance of acute exercise for developing better interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;59:173–83.
38. Engeroff T, Ingmann T, Banzer W. Physical Activity Throughout the Adult Life Span and Domain-Specific Cognitive Function in Old Age: A Systematic Review of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Sport Med.* 2018;48(6):1405–36.
39. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008:CD005381.
40. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–13.
41. Diederich K, Bastl A, Wersching H, Teuber A, Strecker J-K, Schmidt A, et al. Effects of Different Exercise Strategies and Intensities on Memory Performance and Neurogenesis. *Front Behav Neurosci.* 2017;11:47.
42. Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(3):257–65.
43. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):154–60.
44. Li Z, Peng X, Xiang W, Han J, Li K. The effect of resistance training on cognitive function in the older adults: a systematic review of randomized clinical trials. *Aging Clin Exp Res.* 2018.
45. Barha CK, Davis JC, Falck RS, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Front Neuroendocrinol.* 2017;46:71–85.
46. Watson A, Timperio A, Brown H, Best K, Hesketh KD. Effect of classroom-based physical activity interventions on academic and physical activity outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):114.
47. Lees C, Hopkins J. Effect of Aerobic Exercise on Cognition, Academic Achievement, and Psychosocial Function in Children: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Prev Chronic Dis.* 2013;10:130010.
48. Cai H, Li G, Hua S, Liu Y, Chen L. Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2017;12:773–83.
49. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(12):1234–49.
50. Liang J, Xu Y, Lin L, Jia R, Zhang H, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment. *Medicine.* 2018;97(20):e10744.
51. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PGHM, van Berckel BNM, Scheltens P, Scherder EJA, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients

- with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev.* 2016;25:13–23.
52. Wang C, Yu J-T, Wang H-F, Tan C-C, Meng X-F, Tan L. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(2):663–78.
  53. Kalron A, Zeilig G. Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(2):273–89.
  54. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2016;43(3):sbw115.
  55. Sun M, Lanctot K, Herrmann N, Gallagher D. Exercise for Cognitive Symptoms in Depression: A Systematic Review of Interventional Studies. *Can J Psychiatry.* 2018;63(2):115–28.
  56. Brondino N, Rocchetti M, Fusar-Poli L, Codrons E, Correale L, Vandoni M, et al. A systematic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(4):285–95.
  57. Zimmer P, Oberste M, Bloch W, Schenk A, Joisten N, Hartig P, et al. Impact of aerobic exercise training during chemotherapy on cancer related cognitive impairments in patients suffering from acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome — Study protocol of a randomized placebo-controlled trial. *Contemp Clin Trials.* 2016;49:1–5.
  58. Law LLF, Barnett F, Yau MK, Gray MA. Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;15:61–75.
  59. Rehfeld K, Lüders A, Hökelmann A, Lessmann V, Kaufmann J, Brigadski T, et al. Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. *PLoS One.* 2018;13(7):e0196636.
  60. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature.* 1995;374(6521):450–3.
  61. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24(1):677–736.
  62. Henneberger C, Jüttner R, Rothe T, Grantyn R. Postsynaptic Action of BDNF on GABAergic Synaptic Transmission in the Superficial Layers of the Mouse Superior Colliculus. *J Neurophysiol.* 2002;88(2):595–603.
  63. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience.* 2006;140(3):823–33.
  64. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci.* 2008;28(11):2278–87.
  65. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:433–49.
  66. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Dis.* 2017;97(Pt B):114–8.
  67. Psotta L, Lessmann V, Endres T. Impaired fear extinction learning in adult heterozygous BDNF knock-out mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2013;103:34–8.
  68. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lanctôt KL. The effect of acute exercise on

- blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur J Neurosci.* 2017;46(1):1635–46.
69. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res.* 2015;60:56–64.
70. Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plast.* 2017;2017:1–9.
71. Schiffer T, Schulte S, Sperlich B, Achtzehn S, Fricke H, Strüder HK. Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neurosci Lett.* 2011;488(3):234–7.
72. Yang J, Ruchti E, Petit J-M, Jourdain P, Grenningloh G, Allaman I, et al. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(33):12228–33.
73. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V., Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol.* 2009;94(10):1062–9.
74. Yang C, Shirayama Y, Zhang J -c., Ren Q, Hashimoto K. Regional Differences in Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Dendritic Spine Density Confer Resilience to Inescapable Stress. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):pyu121-pyu121.
75. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87(4):597–609.
76. Guo W, Nagappan G, Lu B. Differential effects of transient and sustained activation of BDNF-TrkB signaling. *Dev Neurobiol.* 2018;78(7):647–59.
77. Landers-Ramos RQ, Jenkins NT, Spangenburg EE, Hagberg JM, Prior SJ. Circulating angiogenic and inflammatory cytokine responses to acute aerobic exercise in trained and sedentary young men. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(7):1377–84.
78. Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and Therapeutic Potential of VEGF in the Nervous System. *Physiol Rev.* 2009;89(2):607–48.
79. Wahl P, Jansen F, Achtzehn S, Schmitz T, Bloch W, Mester J, et al. Effects of High Intensity Training and High Volume Training on Endothelial Microparticles and Angiogenic Growth Factors. *PLoS One.* 2014;9(4):e96024.
80. Wahl P, Mathes S, Köhler K, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Acute Metabolic, Hormonal, and Psychological Responses to Different Endurance Training Protocols. *Horm Metab Res.* 2013;45(11):827–33.
81. Wahl P, Schmidt A, deMarees M, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Responses of Angiogenic Growth Factors to Exercise, to Hypoxia and to Exercise under Hypoxic Conditions. *Int J Sports Med.* 2012;34(02):95–100.
82. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Behringer M, Bloch W, Mester J. Effects of acid–base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(7):1405–13.
83. Skriver K, Roig M, Lundbye-Jensen J, Pingel J, Helge JW, Kiens B, et al. Acute exercise improves motor memory: Exploring potential biomarkers. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;116:46–58.
84. Vega SR, Hollmann W, Strüder HK. Humoral Factors in Humans Participating in Different Types of Exercise and Training. In: *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences.* Springer New York. 2012;169–96.
85. Gustafsson T, Puntchart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999;276(2 Pt 2):H679–85.
86. Vital TM, Stein AM, de Melo Coelho FG, Arantes FJ, Teodorov E, Santos-Galduróz

- RF. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59(2):234–9.
87. Thomas AG, Dennis A, Bandettini PA, Johansen-Berg H. The Effects of Aerobic Activity on Brain Structure. *Front Psychol.* 2012;3:86.
88. Jais A, Solas M, Backes H, Chaurasia B, Kleinridders A, Theurich S, et al. Myeloid-Cell-Derived VEGF Maintains Brain Glucose Uptake and Limits Cognitive Impairment in Obesity. *Cell.* 2016;165(4):882–95.
89. Muñoz A, Corrêa CL, Lopez-Lopez A, Costa-Besada MA, Diaz-Ruiz C, Labandeira-Garcia JL. Physical Exercise Improves Aging-Related Changes in Angiotensin, IGF-1, SIRT1, SIRT3, and VEGF in the Substantia Nigra. *Journals Gerontol Ser A.* 2018;73(12):1594-1601.
90. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder H. Effects of Strength and Endurance Training on Brain-derived Neurotrophic Factor and Insulin-like Growth Factor 1 in Humans. *Horm Metab Res.* 2009;41(03):250–4.
91. Lee IH, Seo EJ, Lim IS. Effects of aquatic exercise and CES treatment on the changes of cognitive function, BDNF, IGF-1, and VEGF of persons with intellectual disabilities. *J Exerc Nutr Biochem.* 2014;18(1):19–24.
92. Uysal N, Agilkaya S, Sisman AR, Camsari UM, Gencoglu C, Dayi A, et al. Exercise increases leptin levels correlated with IGF-1 in hippocampus and prefrontal cortex of adolescent male and female rats. *J Chem Neuroanat.* 2017;81:27–33.
93. Solvsten CAE, Daugaard TF, Luo Y, de Paoli F, Christensen JH, Nielsen AL. The Effects of Voluntary Physical Exercise-Activated Neurotrophic Signaling in Rat Hippocampus on mRNA Levels of Downstream Signaling Molecules. *J Mol Neurosci.* 2017;62(2):142–53.
94. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage.* 2016;131:142–54.
95. Bergmann A, Steller H. Apoptosis, Stem Cells, and Tissue Regeneration. *Sci Signal.* 2010;3(145):re8-re8.
96. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(4):235–49.
97. Zhou J, Liu T, Guo H, Cui H, Li P, Feng D, et al. Lactate potentiates angiogenesis and neurogenesis in experimental intracerebral hemorrhage. *Exp Mol Med.* 2018;50(7):78.
98. Smith D, Pernet A, Hallett WA, Bingham E, Marsden PK, Amiel SA. Lactate: A Preferred Fuel for Human Brain Metabolism *in Vivo.* *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(6):658–64.
99. Chuquet J, Quilichini P, Nimchinsky EA, Buzsaki G. Predominant Enhancement of Glucose Uptake in Astrocytes versus Neurons during Activation of the Somatosensory Cortex. *J Neurosci.* 2010;30(45):15298–303.
100. Magistretti PJ, Pellerin L. Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News Physiol Sci.* 1999;14:177–82.
101. Schurr A. Lactate: a major and crucial player in normal function of both muscle and brain. *J Physiol.* 2008;586(11):2665–6.
102. Schurr A. Cerebral glycolysis: a century of persistent misunderstanding and misconception. *Front Neurosci.* 2014;8:360.
103. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(22):10625–9.
104. Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet Sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1152–66.
105. Zilberter Y, Zilberter T, Bregestovski P. Neuronal activity in vitro and the in vivo

- reality: the role of energy homeostasis. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(9):394–401.
106. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, et al. Astrocyte-Neuron Lactate Transport Is Required for Long-Term Memory Formation. *Cell.* 2011;144(5):810–23.
  107. Tadi M, Allaman I, Lengacher S, Grenningloh G, Magistretti PJ. Learning-Induced Gene Expression in the Hippocampus Reveals a Role of Neuron -Astrocyte Metabolic Coupling in Long Term Memory. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141568.
  108. Pérez-Escuredo J, Van Hée VF, Sboarina M, Falces J, Payen VL, Pellerin L, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863(10):2481–97.
  109. Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. *J Appl Physiol.* 2014;116(9):1238–50.
  110. Robinet C, Pellerin L. Brain-derived neurotrophic factor enhances the hippocampal expression of key postsynaptic proteins in vivo including the monocarboxylate transporter MCT2. *Neuroscience.* 2011;192:155–63.
  111. Opitz D, Lenzen E, Opiolka A, Redmann M, Hellmich M, Bloch W, et al. Endurance training alters basal erythrocyte MCT-1 contents and affects the lactate distribution between plasma and red blood cells in T2DM men following maximal exercise. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(6):413–9.
  112. Wieggers EC, Rooijackers HM, Tack CJ, Groenewoud HJMM, Heerschap A, de Galan BE, et al. Effect of Exercise-Induced Lactate Elevation on Brain Lactate Levels During Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes.* 2017;66(12):3105–10.
  113. Dennis A, Thomas AG, Rawlings NB, Near J, Nichols TE, Clare S, et al. An Ultra-High Field Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Post Exercise Lactate, Glutamate and Glutamine Change in the Human Brain. *Front Physiol.* 2015;6:351.
  114. Maddock RJ, Casazza GA, Buonocore MH, Tanase C. Vigorous exercise increases brain lactate and Glx (glutamate+glutamine): A dynamic 1H-MRS study. *Neuroimage.* 2011;57(4):1324–30.
  115. Coco M, Alagona G, De Maria G, Rapisarda G, Costanzo E, Perciavalle V, et al. Relationship of high blood lactate levels with latency of visual-evoked potentials. *Neurol Sci.* 2015;36(4):541–6.
  116. Perciavalle V, Maci T, Perciavalle V, Massimino S, Coco M. Working memory and blood lactate levels. *Neurol Sci.* 2015;36(11):2129–36.
  117. Perciavalle V, Marchetta NS, Giustiniani S, Borbone C, Perciavalle V, Petralia MC, et al. Attentive processes, blood lactate and CrossFit ®. *Phys Sportsmed.* 2016;44(4):403–6.
  118. Coco M, Perciavalle V, Cavallari P, Perciavalle V. Effects of an Exhaustive Exercise on Motor Skill Learning and on the Excitability of Primary Motor Cortex and Supplementary Motor Area. *Medicine.* 2016;95(11):e2978.
  119. Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. *Janeway's immunobiology.* 8th ed. New York: Garland Science, 2014:868.
  120. Yau SY, Li A, Hoo RLC, Ching YP, Christie BR, Lee TMC, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(44):15810–5.
  121. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu X-Y. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling. *Mol Psychiatry.* 2012;17(8):790–808.
  122. Fedewa M V, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C

- reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2017;51(8):670–6.
123. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun.* 2011;25(5):811–6.
  124. Nakajima K, Takeoka M, Mori M, Hashimoto S, Sakurai A, Nose H, et al. Exercise Effects on Methylation of *ASC* Gene. *Int J Sports Med.* 2010;31(09):671–5.
  125. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, Badimon L, Palomo I. Mechanisms of Chronic State of Inflammation as Mediators That Link Obese Adipose Tissue and Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1–11.
  126. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177–85.
  127. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):772–83.
  128. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175–84.
  129. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015;45(9):2446–56.
  130. Messer JS. The cellular autophagy/apoptosis checkpoint during inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(7):1281–96.
  131. Chen J, Wang T, An C, Jiang C, Zhao J, Li S. Brain-derived neurotrophic factor: a mediator of inflammation-associated neurogenesis in Alzheimer’s disease. *Rev Neurosci.* 2016;27(8):793–811.
  132. Riazi K, Galic MA, Kentner AC, Reid AY, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglia-Dependent Alteration of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus during Peripheral Inflammation. *J Neurosci.* 2015;35(12):4942–52.
  133. Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: Are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2011;1812(2):246–51.
  134. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545–58.
  135. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 Cell, the New Player of Neuroinflammatory Process in Multiple Sclerosis. *Scand J Immunol.* 2011;74(1):1–13.
  136. Rempe RG, Hartz AM, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood–brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(9):1481–507.
  137. Platten M, von Knebel Doeberitz N, Oezen I, Wick W, Ochs K. Cancer Immunotherapy by Targeting IDO1/TDO and Their Downstream Effectors. *Front Immunol.* 2015;5:673.
  138. Lim CK, Bilgin A, Lovejoy DB, Tan V, Bustamante S, Taylor B V., et al. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Sci Rep.* 2017;7(1):41473.
  139. Giil LM, Midttun Ø, Refsum H, Ulvik A, Advani R, Smith AD, et al. Kynurenine Pathway Metabolites in Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis.* 2017;60(2):495–504.
  140. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:16–25.
  141. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, et al. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflügers Arch - Eur J Physiol.* 2003;446(1):9–16.
  142. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154–62.



143. Meneses-Echavez JF, Correa-Bautista JE, Gonzalez-Jimenez E, Schmidt Rio-Valle J, Elkins MR, Lobelo F, et al. The Effect of Exercise Training on Mediators of Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7):1009–17.
144. Weinhold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, Theurich S, Wahl P, Hallek M, et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1607–1610.e8.
145. Chung DJ, Rossi M, Romano E, Ghith J, Yuan J, Munn DH, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells. *Blood.* 2009;114(3):555–63.
146. Baumgarten HG GM. Anatomy of the central serotonergic projection systems. In: *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2000:41–89.
147. Möller, HJ, Laux, G, Kapfhammer H. *Psychiatrie und Psychotherapie.* 3rd ed. Heidelberg: Springer, 2008:426.
148. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):332.
149. Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: Supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther.* 2006;109(3):325–38.
150. Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;30:51–8.
151. Alenina N, Klempin F. The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res.* 2015;277:49–57.
152. Ming G, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28(1):223–50.
153. Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2012;1820(10):1496–501.
154. Zimmer P, Stritt C, Bloch W, Schmidt F-P, Hübner ST, Binneböbel S, et al. The effects of different aerobic exercise intensities on serum serotonin concentrations and their association with Stroop task performance: a randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116(10):2025–34.
155. Wang J, Chen X, Zhang N, Ma Q. Effects of Exercise on Stress-Induced Changes of Norepinephrine and Serotonin in Rat Hippocampus. *Chin J Physiol.* 2013;56(5):245–52.
156. Klempin F, Beis D, Mosienko V, Kempermann G, Bader M, Alenina N. Serotonin Is Required for Exercise-Induced Adult Hippocampal Neurogenesis. *J Neurosci.* 2013;33(19):8270–5.
157. Dey S, Singh RH, Dey PK. Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. *Physiol Behav.* 1992;52(6):1095–9.
158. Klempin F, Mosienko V, Matthes S, Villela DC, Todiras M, Penninger JM, et al. Depletion of angiotensin-converting enzyme 2 reduces brain serotonin and impairs the running-induced neurogenic response. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(19):3625–34.
159. Chaouloff F, Kennett GA, Serrurier B, Merino D, Curzon G. Amino acid analysis demonstrates that increased plasma free tryptophan causes the increase of brain tryptophan during exercise in the rat. *J Neurochem.* 1986;46(5):1647–50.
160. Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Wöstmann R, Weicker H, Molderings GJ. Effect of acute and chronic exercise on plasma amino acids and prolactin concentrations and on [3H]ketanserin binding to serotonin<sub>2A</sub> receptors on human platelets. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;79(4):318–24.
161. Ji E-S, Lee J-M, Kim T-W, Kim Y-M, Kim Y-S, Kim K. Treadmill exercise

- ameliorates depressive symptoms through increasing serotonin expression in postpartum depression rats. *J Exerc Rehabil.* 2017;13(2):130–5.
162. Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion MP, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, et al. Effects of physical training on functional activity of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2000;361(6):600–4.
163. Chennaoui M, Drogou C, Gomez-Merino D, Grimaldi B, Fillion G, Guezennec CY. Endurance training effects on 5-HT<sub>1B</sub> receptors mRNA expression in cerebellum, striatum, frontal cortex and hippocampus of rats. *Neurosci Lett.* 2001;307(1):33–6.
164. Kondo M, Nakamura Y, Ishida Y, Shimada S. The 5-HT<sub>3</sub> receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Mol Psychiatry.* 2015;20(11):1428–37.
165. Kim TW, Lim BV, Baek D, Ryu D-S, Seo JH. Stress-Induced Depression Is Alleviated by Aerobic Exercise Through Up-Regulation of 5-Hydroxytryptamine 1A Receptors in Rats. *Int Neurourol J.* 2015;19(1):27–33.
166. Weyrich A, Schwertz H, Kraiss L, Zimmerman G. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):241–6.
167. Weicker H, Strüder HK. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. *Amino Acids.* 2001;20(1):35–47.
168. Leklem JE. Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am J Clin Nutr.* 1971;24(6):659–72.
169. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy States. *Int J Tryptophan Res.* 2009;2:1–19.
170. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta.* 2006;364(1–2):82–90.
171. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol.* 2013;34(3):137–43.
172. Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, Bondarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med.* 1999;189(9):1363–72.
173. Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J.* 2012;279(8):1356–65.
174. Ohashi K, Kawai S, Murata K. Secretion of Quinolinic Acid, an Intermediate in the Kynurenine Pathway, for Utilization in NAD<sup>+</sup> Biosynthesis in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell.* 2013;12(5):648–53.
175. Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:134–41.
176. Qin Y, Wang N, Zhang X, Han X, Zhai X, Lu Y. IDO and TDO as a potential therapeutic target in different types of depression. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):1787–800.
177. Fox E, Oliver T, Rowe M, Thomas S, Zakharia Y, Gilman PB, et al. Indoximod: An Immunometabolic Adjuvant That Empowers T Cell Activity in Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:370.
178. Yu C-P, Fu S-F, Chen X, Ye J, Ye Y, Kong L-D, et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of IDO1 Expression in Human Solid Tumors: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(1):134–43.
179. Messaoud A, Mensi R, Douki W, Neffati F, Najjar MF, Gobbi G, et al. Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide. *World J Biol Psychiatry.* 2018;1–9.
180. Kirk-Sanchez N, McGough E. Physical exercise and cognitive performance in the

- elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2013;9:51.
181. Learmonth YC, Motl RW. Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences. *Disabil Rehabil*. 2016;38(13):1227–42.
  182. Archer T, Josefsson T, Lindwall M. Effects of physical exercise on depressive symptoms and biomarkers in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1640–53.
  183. Greengard O, Feigelson P. A difference between the modes of action of substrate and hormonal inducers of rat liver tryptophan pyrrolase. *Nature*. 1961;190:446–7.
  184. O’Leary CB, Hackney AC. Acute and chronic effects of resistance exercise on the testosterone and cortisol responses in obese males: a systematic review. *Physiol Res*. 2014;63(6):693–704.
  185. Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. The Effects of Acute Physical Exercise on Memory, Peripheral BDNF, and Cortisol in Young Adults. *Neural Plast*. 2016;2016:6860573.
  186. Badawy AA-B. Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):248–63.
  187. Metcalfe AJ, Koliymitra C, Javelle F, Bloch W, Zimmer P. Acute and chronic effects of exercise on the kynurenine pathway in humans – A brief review and future perspectives. *Physiol Behav*. 2018;194:583–7.
  188. Millischer V, Erhardt S, Ekblom Ö, Forsell Y, Lavebratt C. Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:967–72.
  189. Hennings A, Schwarz MJ, Riemer S, Stapf TM, Selberdinger VB, Rief W. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization – Results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. *Psychiatry Res*. 2013;210(3):925–33.
  190. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal Muscle PGC-1 $\alpha$  Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression. *Cell*. 2014;159(1):33–45.
  191. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J Neurochem*. 1991;56(6):2007–17.
  192. Safdar A, Little JP, Stokl AJ, Hettinga BP, Akhtar M, Tarnopolsky MA. Exercise Increases Mitochondrial PGC-1 $\alpha$  Content and Promotes Nuclear-Mitochondrial Cross-talk to Coordinate Mitochondrial Biogenesis. *J Biol Chem*. 2011;286(12):10605–17.
  193. Lindheimer JB, O’Connor PJ, Dishman RK. Quantifying the Placebo Effect in Psychological Outcomes of Exercise Training: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sport Med*. 2015;45(5):693–711.
  194. Zahodne LB, Nowinski CJ, Gershon RC, Manly JJ. Which Psychosocial Factors Best Predict Cognitive Performance in Older Adults? *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(05):487–95.
  195. Jones RN. Practice and retest effects in longitudinal studies of cognitive functioning. *Alzheimer’s Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2015;1(1):101–2.
  196. van Dongen EV, Kersten IHP, Wagner IC, Morris RGM, Fernández G. Physical Exercise Performed Four Hours after Learning Improves Memory Retention and Increases Hippocampal Pattern Similarity during Retrieval. *Curr Biol*. 2016;26(13):1722–7.

## 5 Literaturverzeichnis

## 6 TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1.</b> Ergebnisse des gepaarten T-Tests der körperlichen Aktivität der Probanden sowie von Biomarkern und den von den Probanden angegebenen Werte zu den Zeitpunkten t0 (Reha Start) und t1 (Acht Monate post Reha). .....	63
<b>Tabelle 2.</b> Patientencharakteristika, sowie akute und chronische Effekte von Training auf Tryptophan-Metabolite.....	68

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1.</b> Unterschiede der Erwartungen der kognitiven Leistungssteigerung durch Ausdauerbelastungen bei moderater/ hoher Intensität gegenüber verschiedenen Kontrollparadigmen (Mittelwerte). .....	47
<b>Abbildung 2.</b> Ergebnisse des Stroop-Tests.. .....	49
<b>Abbildung 3.</b> Ergebnisse des TMT-L.....	50
<b>Abbildung 4.</b> Ergebnisse des Free Recall Tests. ....	51
<b>Abbildung 5.</b> ToL-F-Ergebnisse. ....	53
<b>Abbildung 6.</b> Post hoc-Ergebnisse. ....	55
<b>Abbildung 7.</b> Design und Erhebungen der geplanten Studie. ....	59
<b>Abbildung 8.</b> Einfluss eines Halbmarathons auf die Anteile verschiedener Immunzellpopulationen und die Serumkonzentration pro-inflammatorischer Zytokine. ....	61
<b>Abbildung 9.</b> Ergebnisse der simple effects Analyse (SEA) für signifikante Zeit x Gruppen-Interaktionen.....	65

## 8 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Mentoren, Herrn Prof. Bloch und Herrn Prof. Appell bedanken. Beide haben mir immer viel Vertrauen entgegengebracht, und meinen akademischen Werdegang von Beginn an auf Ihre Weise begleitet und unterstützt. Bei teils schwierigen Entscheidungen konnte ich mich stets auf Ihre guten Ratschläge verlassen. Danke!

Natürlich danke ich meiner gesamten Arbeitsgruppe (Alex, Niklas, Max, Florian W, Florian J, Annette, Anja, Sebastian, David und Luca), die in den letzten Jahren einen tollen Job gemacht hat. Hervorheben möchte ich meinen geschätzten Kollegen Alexander Schenk. Ohne Ihn, wäre ich heute nicht wo ich bin. Danke für deinen unermüdlichen Einsatz, deine Zuverlässigkeit und deine Loyalität. Ich hoffe von ganzem Herzen, dass wir noch sehr, sehr lange zusammenarbeiten können.

Bei PD Dr. Thomas Elter möchte ich dafür danken, dass er mich von Anfang an freundschaftlich unterstützt hat und bei allen onkologischen Themen immer wieder seine Gedanken zu tollen Forschungsansätzen mit mir geteilt hat.

Mein Dank gilt auch meinen lieben Kollegen Prof. Sebastian Gehlert, Dr. Patrick Wahl, Dr. Moritz Schumann, Gundula Mades, Anika Voss, Bianca Collins, Mojgan Gilav, Anke Schmitz und dem gesamten Team der Abteilung II, die meinen Arbeitsalltag immer bereichern haben. Frau Prof. Steindorf danke ich für die Möglichkeit mich auch am DKFZ einbringen zu können. Frau Dr. Opitz und Herrn Dr. Kellner danke ich für inspirierende inhaltliche Gespräche mit Blick auf den Tryptophanmetabolismus.

Prof. Predel danke ich ganz herzlich dafür, dass ich meine Studien ohne Ansprüche auch in seinen Räumlichkeiten durchführen konnte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, die meinen beruflichen und privaten Weg immer begleitet und mich entsprechend unterstützt haben.

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau Sandra und unseren drei Jungs Max, Noa und Mio. Meine Frau hat mir immer den Rücken freigehalten, mich unterstützt und selbst dafür zurückgesteckt. Danke! Meinen Sohnmännern danke ich ganz einfach dafür, dass sie da sind.